

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 8 月 16 日 (16.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/091396 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 251/48 (2006.01) A61P 5/40 (2006.01)
 A61K 31/192 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
 A61K 31/381 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
 A61K 31/415 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)
 A61K 31/426 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
 A61K 45/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
 A61P 3/00 (2006.01) A61P 19/04 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
 A61P 5/00 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/000073

(22) 国際出願日: 2007 年 2 月 9 日 (09.02.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-032713 2006 年 2 月 9 日 (09.02.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長谷川 雅司 (HASEGAWA, Masashi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会

社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 木村 陽一 (KIMURA, Youichi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 町永 信雄 (MACHINAGA, Nobuo) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 西中 重行 (NISHINAKA, Shigeyuki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

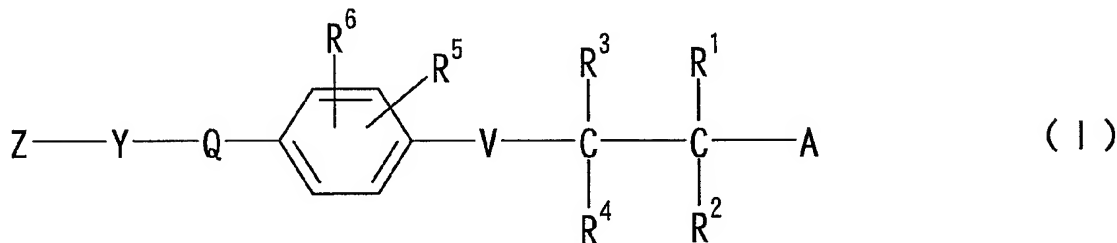
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: NOVEL AMIDOPROPIONIC ACID DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL PRODUCT CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 新規アミドプロピオン酸誘導体およびこれを含有する医薬



(57) Abstract: Disclosed is a compound having S1P receptor antagonist activity, which is useful as an immunosuppressive agent. The compound has few side effects, and is orally administrable. Specifically disclosed are a compound represented by the general formula (I) below, a salt thereof, a solvate of any of them, and a pharmaceutical product containing any of them. (I) (In the formula, V represents -NH-CO- or -CO-NH-; A represents -COOR⁷ (wherein R⁷ represents a hydrogen atom or an alkyl group) or the like; R¹, R², R³ and R⁴ independently represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, an amino group or an alkyl group; R⁵ and R⁶ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or an alkoxy group; Q represents -CH₂O-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O-N=CR⁸-, -CONR⁹-, -NR¹⁰CO-, -CH₂NR¹¹CO- or -CH₂CH₂NR¹²CO-; and Y and Z respectively represent a benzene or a group composed of an aromatic heterocyclic ring.)

[続葉有]

WO 2007/091396 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 25/00 (2006.01)	C07D 231/12 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)	C07D 277/20 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 277/24 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)	C07D 277/30 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)	C07D 333/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 333/20 (2006.01)

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

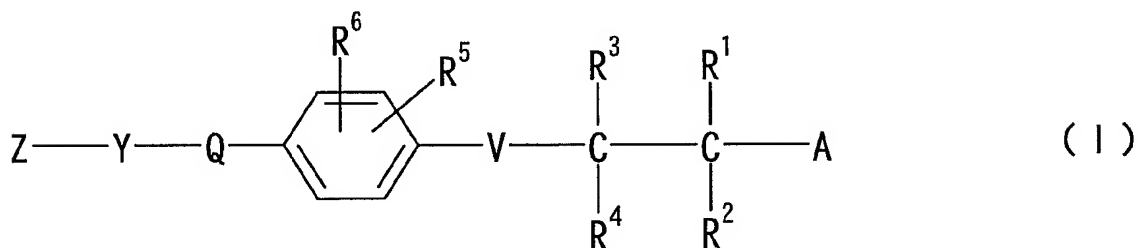
S 1 P 受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤として有用であり、かつ副作用が少なく経口投与が可能な化合物を提供すること。

一般式 (I)

[式中、Vは—NH—CO—または—CO—NH—を表し、

Aは—COOR⁷ (ここで、R⁷は水素原子、またはアルキル基を表す) 等を表し; R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、またはアルキル基を表し; R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基を表し; Qは—CH₂O—、—CH₂—CH₂—、—CH=CH—、—CH₂—O—N=CR⁸—、—CONR⁹—、—NR¹⁰CO—、—CH₂NR¹¹CO—または—CH₂CH₂NR¹²CO—を表し; YおよびZは、それぞれベンゼン、または芳香族複素環から形成される基を表す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物及びこれを含む医薬。



明 細 書

新規アミドプロピオン酸誘導体およびこれを含有する医薬 技術分野

[0001] 本発明は、新規アミドプロピオン酸誘導体、特にスフィンゴシンー１ーリン酸受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤として用いることができる化合物、及びこれらを含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] スフィンゴシンー１ーリン酸（以下、S 1 Pという）は、真核細胞で刺激に応じて細胞膜のスフィンゴミエリンから合成される。S 1 Pは血小板の凝集に伴い血液中に放出される。S 1 Pの受容体は、G蛋白関連型受容体であるEndothelial Differentiation Gene (EDG) ファミリーに属し、S 1 P 1、S 1 P 2、S 1 P 3、S 1 P 4およびS 1 P 5の5種類のサブタイプからなり、それぞれEDG-1、EDG-5、EDG-3、EDG-6およびEDG-8とも呼ばれている。S 1 Pは、種々の細胞においてカルシウム流入、走化性、アポトーシス誘導などの生理活性作用を有することが知られている。

[0003] スフィンゴシン類似構造を持つFTY720（２ーアミノー２ー〔２ー（４ーオクチルフェニル）エチル〕ー１，３ープロパンジオール塩酸塩）は、以前より免疫抑制作用を有することが知られていた（特許文献１）。FTY720は*in vitro*ではIL-2などのサイトカインの産生を抑制する作用を持たず、既存の免疫抑制剤であるFK506やサイクロスポリンとは異なる作用機作であると考えられていたが、最近になって、FTY720は生体内でリン酸化され、S 1 P受容体アゴニストとして作用し、免疫抑制作用を示すことが明らかとなった（非特許文献１）。FTY720は、移植および多発性硬化症を対象として臨床試験が行なわれているが、副作用として徐脈が起きることが報告されている。（非特許文献２）。そこでかかる問題を克服し、かつ高い効果を示す新しい免疫抑制剤の開発が望まれている。

[0004] 一方、S 1 P 1 (E D G - 1) 受容体アゴニスト作用を有するアミノアルキルホスホネート誘導体化合物やS 1 P 4 (E D G - 6) 受容体結合能を有するカルボン酸誘導体化合物が、免疫抑制作用を発現することが開示されているが(特許文献2、3)、優れた効果を発揮し、副作用が少なく、かつ経口投与可能な新規な低分子S 1 P 受容体アゴニスト化合物が望まれている。

[0005] 特許文献1: 国際公開第94/008943号パンフレット

特許文献2: 国際公開第03/062248号パンフレット

特許文献3: 国際公開第2005/020882号パンフレット

非特許文献1: Science, 296, 346-349 (2002)

非特許文献2: Journal of the American Society of Nephrology, 13 (4), 1073-1083 (2002)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

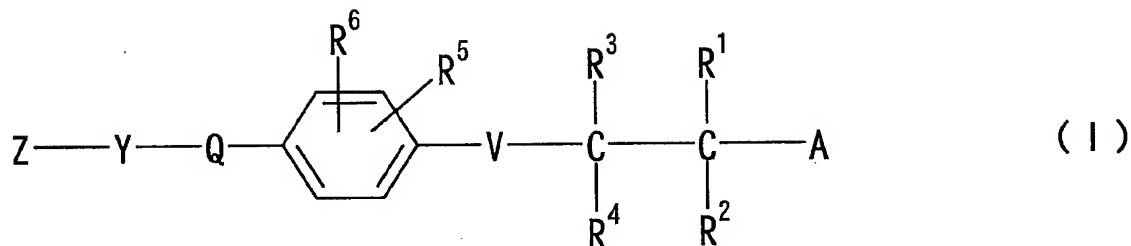
[0006] 本発明は、S 1 P 受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤としての優れた効果を発揮し、かつ副作用が少なく経口投与が可能な新規な化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記の課題を解決するため、鋭意研究を行なった結果、従来の化合物とは異なるアミドプロピオン酸構造を有する新規な化合物が、S 1 P 受容体アゴニスト活性を有し、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させ、徐脈などの副作用の少ない免疫抑制剤の有効成分として用いることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち本発明は、以下の一般式(1)

[化1]



[0009] [式中、

Vは—NH—CO—または—CO—NH—（ここで、各基の左側の結合手が一般式（I）中のフェニレン基と結合していることを表す）を表し、

Aは—COOR⁷（ここで、R⁷は水素原子、または置換基を有していてもよいC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す）、またはテトラゾール—5—イル基を表し、

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、またはC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、

R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、または置換基を有していてもよいC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基を表し、

Qは—CH₂O—、—CH₂—CH₂—、—CH=CH—、—CH₂—O—N=CR⁸—、—CONR⁹—、—NR¹⁰CO—、—CH₂NR¹¹CO—または—CH₂CH₂NR¹²CO—（ここで、各基の左側の結合手が一般式（I）中のYと結合していることを表し、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、それぞれ独立して水素原子、またはC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す）を表し、

Yは、ベンゼン、および5～6員環の芳香族複素環からなる群より選ばれる1つから形成される2価の基（これらの基は置換基を1つ有していてもよい）を表し、

Zは置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよ

い5～6員環の芳香族複素環基を表す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

[0010] また、本発明は、上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬；S 1 P受容体アゴニスト；S 1 P 1受容体アゴニスト；免疫抑制剤；移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および／またはアレルギー性疾患の治療剤および／または予防剤を提供するものであり、上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選ばれる1種または2種以上を組み合わせる医薬を提供するものである。

[0011] また、本発明は、これらを製造するための上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用を提供するものである。さらに、本発明は、上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする、S 1 P 1受容体等のS 1 P受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法；免疫抑制方法；ならびに移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および／またはアレルギー性疾患の治療および／または予防方法を提供するものである。さらに、本発明は、上記化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選ばれる1種または2種以上と組み合わせる有効量投与することを特徴とするS 1 P受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法を提供するものである。

発明の効果

[0012] 本発明で提供される新規アミドプロピオン酸誘導体、その塩、およびそれらの溶媒和物は、S 1 P受容体アゴニスト活性を有し、また、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させるため、免疫抑制剤などの医薬の有効成分として有用であり、例えば、哺乳動物、特にヒトにおける移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患の治療剤および／または予防剤の有効成分として有用である。また、経

口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させたことから、これらの医薬は、経口投与が可能と考えられる。さらに、これらの医薬は、他のS1P受容体アゴニストで見られる徐脈などの副作用の少ないものである。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 以下に、本明細書中に記載の置換基について説明する。

「C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基」とは、炭素数1から5の直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1-エチルプロピル基および2,2-ジメチルプロピル基などが挙げられる。

[0014] 「C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基」とは炭素数1から5の直鎖状または分岐鎖状のアルキルオキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基および2,2-ジメチルプロポキシ基などが挙げられる。

[0015] 「5～6員環の芳香族複素環」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の単環の芳香族複素環を示し、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンおよびピラジンなどが挙げられる。

[0016] 「5～6員環の芳香族複素環基」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の単環の芳香族複素環基を示し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基およびピラジニル基などが挙げられる。

[0017] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原

子を示す。

[0018] R^5 、 R^6 、 R^7 およびZにおける「置換基を有していてもよい」の置換基とは、特に限定されないが、例えばハロゲン原子、水酸基およびアミノ基などが挙げられ、置換基の数は一つであっても複数であってもよく、複数の置換基を有する場合のそれぞれの置換基は同じであってもよいし、異なってもよい。

[0019] Yにおける「これらの基は置換基を1つ有していてもよい」の置換基とは、特に限定されないが、フェニル基、C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、およびハロゲン原子で置換されたC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。ここで「C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基」とは、炭素数1から5の直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1-エチルプロピル基および2,2-ジメチルプロピル基などが挙げられる。また、「ハロゲン原子で置換されたC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基」におけるハロゲン原子の数は1つであっても複数であってもよく、複数のハロゲン原子で置換されている場合のハロゲン原子の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。「ハロゲン原子で置換されたC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基」としては、例えばクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、1,1,2,2-テトラフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1,1,2-トリフルオロ-2-クロロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、2,3-ジクロロプロピル基、2-クロロエチル基および3-クロロプロピル基などが挙げられる。

[0020] 以下に、V、A、 R^1 ～ R^6 、Q、YおよびZの好ましい態様について説明する。

[0021] 一般式(I)におけるVは-NH-CO-または-CO-NH-（ここで、各基の左側の結合手が一般式(I)中のフェニレン基と結合していること

を表す)を表し、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ が好ましい。

[0022] 一般式 (I) におけるAは $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子、または置換基を有していてもよいC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す)、またはテトラゾール-5-イル基を表し、 $-\text{COOR}^7$ が好ましい。ここで R^7 としては水素原子、メチル基およびエチル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

[0023] 一般式 (I) における R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、このうち、それぞれ独立して水素原子、水酸基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基であるのが好ましい。 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

ただし、 R^1 および R^2 の両方が水酸基であるもの、 R^1 および R^2 の両方がアミノ基であるもの、及び R^1 および R^2 の一方が水酸基でもう一方がアミノ基であるものは、安定に存在しない可能性がある。また、 R^3 および R^4 の両方が水酸基であるもの、 R^3 および R^4 の両方がアミノ基であるもの、及び R^3 および R^4 の一方が水酸基でもう一方がアミノ基であるものは、安定に存在しない可能性がある。また、Vが $-\text{CO}-\text{NH}-$ (ここで、基の左側の結合手が一般式 (I) 中のフェニレン基と結合していることを表す) である場合には、 R^3 および R^4 の少なくとも一方が水酸基であるもの、 R^3 および R^4 の少なくとも一方がアミノ基であるものは、安定に存在しない可能性がある。

[0024] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、いずれか1つまたは2つがそれぞれ独立して水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素原子である場合；ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がいずれも水素原子である場合が好ましい。ここで、C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基としてはメチル基が好ましい。

より具体的には、 R^1 が水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは

は分岐鎖のアルキル基であり、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子である場合； R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 R^4 が水酸基、アミノ基、またはC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基である場合； R^1 および R^4 が水酸基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である場合； R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子である場合；ならびに R^1 および R^4 がメチル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である場合がより好ましい。

このうち、 R^1 が水酸基またはアミノ基であり、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子である場合； R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 R^4 が水酸基またはアミノ基である場合； R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 R^4 がメチル基である場合；ならびに R^1 および R^4 が水酸基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である場合が特に好ましい。

[0025] 一般式 (I) における R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、または置換基を有していてもよいC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基を表す。ここで、 R^5 および R^6 はともに水素原子であることが好ましい。

[0026] 一般式 (I) におけるQは $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ 、 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CO}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{CO}-$ （ここで、各基の左側の結合手が一般式 (I) 中のYと結合していることを表し、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素原子、またはC 1～C 5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す）を表す。 R^8 としてはメチル基が好ましく、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} としては水素原子が好ましい。Qとしては $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ が好ましく、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-$ がさらに好ましく、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である場合はトランス配置であることが好ましい。

[0027] 一般式 (I) におけるYは、ベンゼン、および5～6員環の芳香族複素環からなる群より選ばれる1つから形成される2価の基（これらの基は置換基

を1つ有していてもよい)を表し、ここで、5～6員環の芳香族複素環としては、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンおよびピラジンが挙げられる。Yとしては、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリダジンおよびピリミジンからなる群より選ばれる1つから形成される2価の基(これらの基は置換基を1つ有していてもよい)が好ましく、チオフェン、チアゾールおよびピラゾールからなる群より選ばれる1つから形成される2価の基(これらの基は置換基を1つ有していてもよい。)がより好ましく、チオフェンから形成される2価の基(この基は置換基を1つ有していてもよい)がさらに好ましい。Yは置換基を1つ有していることが好ましく、その置換基としては、フェニル基、C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、およびハロゲン原子で置換されたC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が好ましく、フェニル基、およびハロゲン原子で置換されたC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基がさらに好ましい。Yに置換する基としては、具体的には、フェニル基、メチル基、tert-ブチル基およびトリフルオロメチル基が好ましい。

[0028] Yがフランから形成される2価の基である場合、Qはフランの2位に結合し、Zはフランの4位または5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのフランが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はフランの4位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。

[0029] Yがチオフェンから形成される2価の基である場合、Qはチオフェンの2位に結合し、Zはチオフェンの4位または5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのチオフェンが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はチオフェンの4位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。

- [0030] Yがオキサゾールから形成される2価の基である場合、Qはオキサゾールの2位に結合し、Zはオキサゾールの4位および5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのオキサゾールが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はオキサゾールの4位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。
- [0031] Yがチアゾールから形成される2価の基である場合、Qはチアゾールの2位に結合し、Zはチアゾールの4位または5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのチアゾールが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はチアゾールの4位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。
- [0032] Yがイミダゾールから形成される2価の基である場合、Qはイミダゾールの4位に結合し、Zはイミダゾールの1位および2位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのイミダゾールが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はイミダゾールの1位および2位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。
- [0033] Yがピラゾールから形成される2価の基である場合、Qはピラゾールの3位に結合し、Zはピラゾールの1位または5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのピラゾールが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はピラゾールの1位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。
- [0034] Yがトリアゾールから形成される2価の基である場合、トリアゾールとしては1, 2, 4-トリアゾールが好ましく、Qはトリアゾールの3位に結合し、Zはトリアゾールの1位および5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのトリアゾールが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はトリアゾールの1位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。
- [0035] Yがベンゼンから形成される2価の基である場合、Qはベンゼンの1位に結合し、Zはベンゼンの3位、4位および5位のいずれかに結合しているこ

とが好ましく、ここでそのベンゼンが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はベンゼンの3位、4位および5位のうちZが結合していない残りのいずれかに結合していることが好ましい。

[0036] Yがピリジンから形成される2価の基である場合、Qはピリジンの2位または3位に結合し、Zはピリジンの5位および6位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのピリジンが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はピリジンの5位および6位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。

[0037] Yがピリダジンから形成される2価の基である場合、Qはピリダジンの3位に結合し、Zはピリダジンの5位および6位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのピリダジンが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はピリダジンの5位および6位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。

[0038] Yがピリミジンから形成される2価の基である場合、Qはピリミジンの2位に結合し、Zはピリミジンの4位および5位のいずれかに結合していることが好ましく、ここでそのピリミジンが置換基を1つ有している場合には、当該置換基はピリミジンの4位および5位のうちZが結合していない残りの一方に結合していることが好ましい。

[0039] Zは置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい5～6員環の芳香族複素環基を表し、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、置換基を有していないフェニル基がより好ましい。

[0040] 本発明の化合物の具体例としては、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-3-メチル-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-

トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、3,3-ジメチル-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-メチル-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(2S, 3R)-2,3-ジメチル-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(2R, 3R)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(2S, 3S)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-3-アミノ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-アミノ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-2-アミノ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-2-アミノ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) エチル] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) エテニル] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4-{4-[(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) メトキ

シ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- {4- [(5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- { [4- (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- { [4- (1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- { [4- (1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- (4- {1- [(E)-4-ビフェニルメトキシイミノ] エチル} フェニルアミノ) 酪酸、(R)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、3-{4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル) メトキシ] ベンゾイルアミノ} プロピオン酸、2-ヒドロキシ-3-{4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル) メトキシ] ベンゾイルアミノ} プロピオン酸、および、3-メチル-3-{4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル) メトキシ] ベンゾイルアミノ} プロピオン酸が挙げられ、4-オキソ-4- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(

(S) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸、(2 R, 3 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸、(S) - 2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸、(S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(E) - 2 - (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) エテニル] フェニルアミノ } 酪酸、および、3 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチルチオフェン - 2 - イル) メトキシ] ベンゾイルアミノ } プロピオン酸が好ましく、(S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸、(S) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸、および、(S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(E) - 2 - (4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) エテニル] フェニルアミノ } 酪酸が特に好ましい。

[0041] 本発明の化合物が分子中に 1 個又はそれ以上の不斉中心を有するとき、特に明示していない場合は鏡像体、ラセミ体、ジアステレオマーおよびそれらの混合物をも包含する。また本発明の化合物が幾何異性体を含むとき、特に明示していない場合はシス配置化合物、トランス配置化合物およびそれらの混合物、さらに本発明の化合物が互変異性体を含むとき、特に明記していない場合はいずれの互変異性体およびそれらの混合物を包含する。

[0042] 本発明は、これら一般式 (I) で表される化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物を包含する。

[0043] 本発明の化合物の塩としては例えばカリウム、ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属の塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属の塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩などのアン

モニウム塩、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、N-メチルグルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機アミンの塩、塩酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

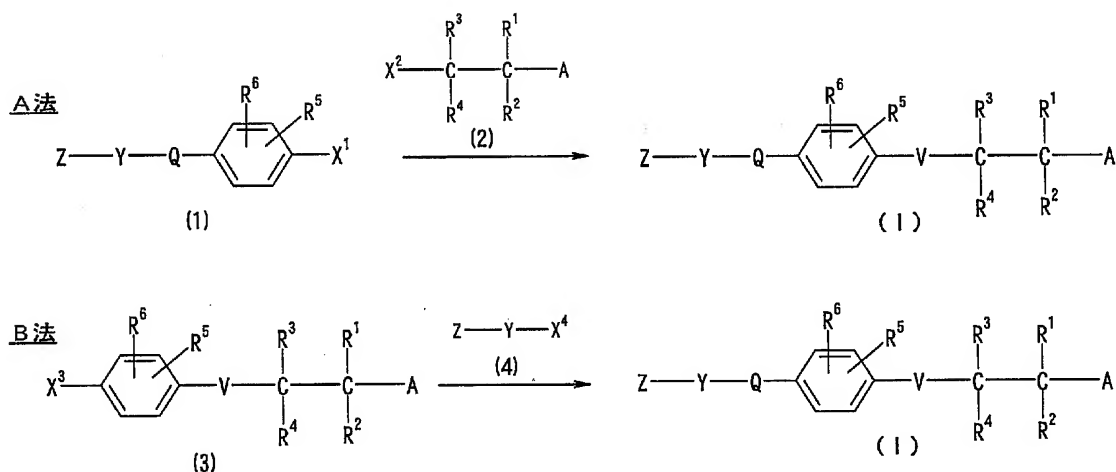
[0044] 本発明の化合物の溶媒和物としては、例えば水和物、メタノール和物、エタノール和物などが挙げられる。

[0045] 本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物は、プロドラッグとして存在することもできる。プロドラッグとしては、例えば一般式（I）で表される化合物のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物などが挙げられる。

[0046] 以下に、本発明化合物（I）の製造方法について述べる。

[0047] 本発明化合物（I）の製造方法としては、大別して下記のA法とB法の2つの方法を挙げることができる。

[0048] [化2]



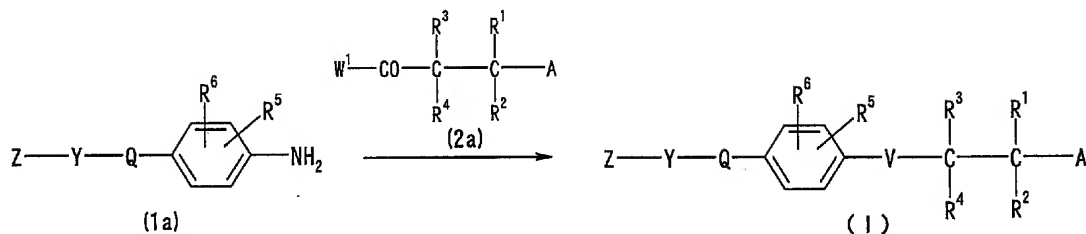
[0049] （式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、A、V、Q、YおよびZは前記と同じものを表し、 X^1 と X^2 は、互いに反応してVを与える基を表し、 X^3 と X^4 は、互いに反応してQを与える基を表す。）

[0050] まず、上記のA法について詳細に述べる。

[0051] [製法 A-1-1]

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、V が $-NH-CO-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0052] [化3]



[0053] (式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、Q、Y および Z は前記と同じものを表し、V は $-NH-CO-$ を表し、 W^1 は水酸基または脱離基を表す。)

[0054] 本発明化合物 (I) は、化合物 (1a) と化合物 (2a) との反応でアミド結合 ($-NH-CO-$) を形成することにより製造することができる。この製造においては、ペプチドの製造に用いられる一般的な方法を準用すればよい。

[0055] ペプチドの製造に用いられる一般的な方法としては、例えば、アジド法、酸クロリド法、酸無水物法、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) 法、活性エステル法、N, N'-カルボニルジイミダゾール法、DCC/HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) 法、水溶性カルボジイミドを使用する方法、ジエチルシアノホスフェートを使用する方法を挙げることができ、それらの方法は、M. Bodanszky, Y. S. Klausner 及び A. Ondetti 著 "Peptide Synthesis" (A Wiley-Interscience Publication, New York, 1976年)、G. R. Pettit 著 "Synthetic Peptides" (Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年)、日本化学会編 "第4版実験化学講座22巻、有機合成1V" (丸善株式会社、1991年) 等に記載されている。

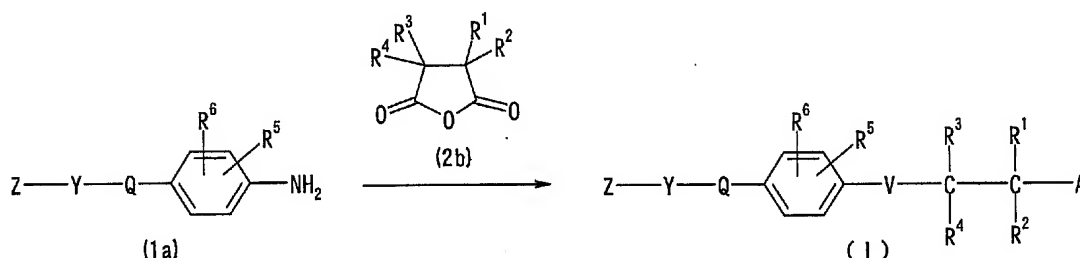
- [0056] 具体的には、化合物（2 a）のW¹が水酸基である場合には、ペプチドを製造する際に使用される一般的な縮合剤を使用して化合物（1 a）と化合物（2 a）を縮合すればよく、あるいは水酸基であるW¹をアジド、塩素原子等の脱離基に変換した後、塩基存在下に化合物（1 a）と反応させればよい。一般的な縮合剤としては、例えば、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、水溶性カルボジイミド、DCC/HOBT（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、N，N'-カルボニルジイミダゾールが挙げられる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミドを用いればよい。反応温度は、例えば、-20～100℃とすればよい。
- [0057] また、化合物（2 a）のW¹が脱離基である場合には、化合物（2 a）と化合物（1 a）を非プロトン系の溶媒中で塩基存在下に反応させることにより、本発明の化合物（I）を製造することができる。ここで、脱離基の例としては、塩素原子、アジド基、p-ニトロフェニルオキシ基等を挙げることができる。非プロトン系の溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は、例えば、-20～100℃とすればよい。
- [0058] これらの反応において用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムや炭酸セシウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩のような無機塩基；ピリジン、2，6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクーフーエン（DBU）のような有機塩基を挙げることができる。
- [0059] これらの反応においては、化合物（I）中に水酸基やアミノ基、カルボキシル基、トリアゾリル基等の官能基がある場合には必要に応じてそれらの官能基を適当な保護基で保護し、アミド結合を形成した後に保護基を除去する。ここで保護基としては、tert-ブチル基、メチル基、エチル基、ベン

ジル基、p-メトキシベンジル基、トリメチルシリル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基を挙げることができる。保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に除去できる基であれば特に限定されない。

[0060] [製法A-1-2]

また、本発明化合物(I)のうち、Vが —NH—CO— である化合物は、下記の方法でも製造することができる。

[0061] [化4]



[0062] (式中の記号は前記と同じものを表す。)

[0063] 本発明化合物(I)は、化合物(1a)と化合物(2b)との反応でアミド結合(—NH—CO—)を形成することにより製造することができる。具体的には、化合物(1a)と化合物(2b)を非プロトン系の溶媒中、必要に応じて塩基を加えて反応することにより本発明の化合物(I)を製造することができる。この反応に用いる非プロトン系の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等を挙げることができる。反応温度は、例えば、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ とすればよい。

[0064] この反応においても、必要に応じて、水酸基、アミノ基等の官能基を適当な保護基で保護し、アミド結合を形成した後に保護基を除去する。ここで保護基としては、上記製法A-1-1に挙げたものが使用可能である。

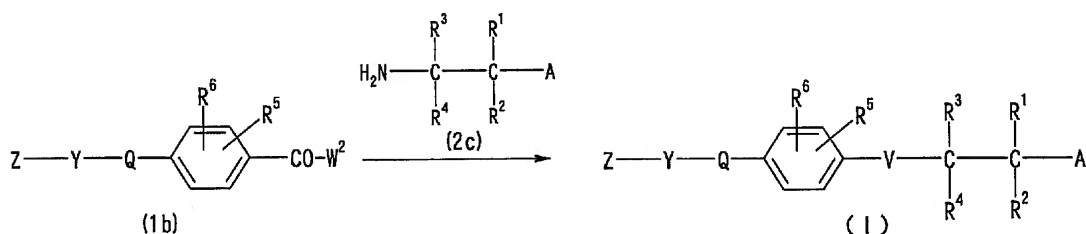
[0065] なお、化合物(2b)は公知の方法、例えばジャーナル・オブ・オーガニ

ック・ケミストリー, 1985, 50(26), 5480、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー, 1990, 55(15), 4763、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー2002, 37(6), 469、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー, 1986, 64(1), 104に記載された方法、またはそれに準じた方法で合成することができる。

[0066] [製法A-2]

一般式(1)で示される本発明化合物のうち、Vが-CO-NH-である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0067] [化5]



[0068] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、A、Q、YおよびZは前記と同じものを表し、Vは-CO-NH-を表し、 W^2 は水酸基または脱離基を表す。)

[0069] 本発明化合物(1)は、化合物(1b)と化合物(2c)との反応でアミド結合(-CO-NH-)を形成することにより製造することができる。

化合物(1b)の W^2 が水酸基である場合には、ペプチドを製造する際に使用される一般的な縮合剤を使用した縮合反応を用いればよい。一般的な縮合剤としては、例えば、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、N,N'-カルボニルジイミダゾール、水溶性カルボジイミド等を挙げることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は、例えば、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ とすればよい。

[0070] また、化合物(1b)の W^2 が脱離基である場合には、化合物(1b)と化合物(2c)を非プロトン系の溶媒中で塩基存在下に反応させることにより

、本発明の化合物（I）を製造することができる。ここで、脱離基の例としては、塩素原子、アジド基、p-ニトロフェニルオキシ基等を挙げることができる。非プロトン系溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等を挙げることができる。反応温度は、例えば、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ とすればよい。

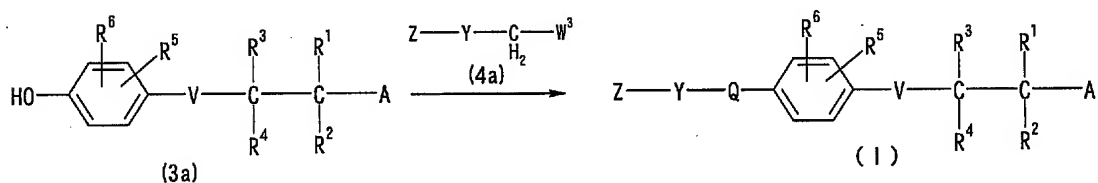
[0071] これらの反応においては、必要に応じて、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、トリアゾリル基等の官能基を適当な保護基で保護し、アミド結合を形成した後に保護基を除去する。保護基としては、tert-ブチル基、メチル基、エチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリメチルシリル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を挙げることができる。保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に除去できる基であれば特に限定されない。

[0072] 次に、上記のB法について詳細に述べる。

[0073] [製法B-1]

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Qが $-\text{CH}_2\text{O}-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0074] [化6]



[0075] （式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、YおよびZは前記と同じものを表し、Vは $-\text{NH}-\text{CO}-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-$ を表し、Qは $-\text{CH}_2\text{O}-$ を表し、 W^3 は水酸基または脱離基を表す。）

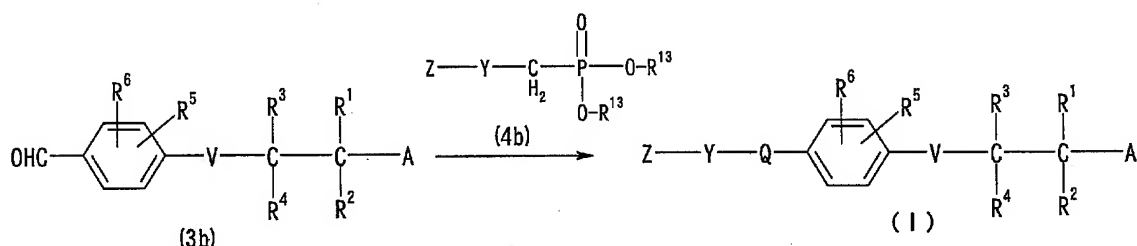
- [0076] 本発明化合物（I）は、化合物（3 a）と化合物（4 a）との反応により Qに相当する—CH₂O—結合（以下、エーテル結合という）を形成することにより製造することができる。
- [0077] 具体的には、化合物（4 a）のW³が水酸基の場合には、化合物（4 a）と化合物（3 a）との光延反応でエーテル結合を形成することにより、本発明の化合物（I）を製造することができる。この光延反応は、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'—（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1'—アゾビス（N, N—ジメチルホルムアミド）等）とホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等）の存在下、0～80℃で反応させることにより行われる。
- [0078] また、化合物（4 a）のW³が脱離基の場合には、塩基存在下に化合物（3 a）を化合物（4 a）でアルキル化してエーテル結合を形成することにより、本発明の化合物（I）を製造することができる。脱離基としてのW³としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。塩基としては、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ金属の水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウム等）、あるいは炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）を挙げることができる。反応に用いる溶媒としては、N, N—ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N—メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、アセトニトリル等を挙げることができる。反応温度は、例えば、0～150℃とすればよい。
- [0079] これらの反応においては、必要に応じて、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、トリアゾリル基等の官能基を適当な保護基で保護し、エーテル結合を形成した後に保護基を除去する。保護基としては、tert—ブチル基、メチル基、エチル基、ベンジル基、p—メトキシベンジル基、トリメチルシリ

ル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を挙げることができる。保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に除去できる基であれば特に限定されない。

[0080] [製法B-2]

一般式(1)で示される本発明化合物のうち、Qが $-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0081] [化7]



[0082] (式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表し、 R^{13} は低級アルキル基を表す。)

[0083] すなわち、塩基存在下に化合物(3b)と化合物(4b)を反応させて $-\text{CH}=\text{CH}-$ 結合を形成することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。 R^{13} における低級アルキル基としては、C1～C4の直鎖状の飽和炭化水素基が挙げられ、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基を挙げることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を挙げることができる。反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、トルエン、メタノール、エタノール、tert-ブタノール等を挙げることができる。反応温度は、例えば、0～150℃とすればよい。

[0084] この反応においては、必要に応じて、水酸基、アミノ基、カルボキシル基

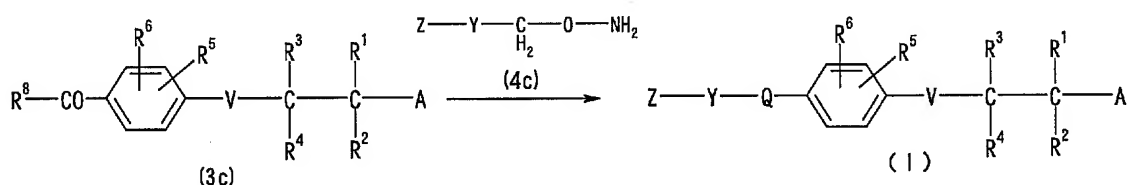
、トリアゾリル基等の官能基を適当な保護基で保護し、Qに相当する $-\text{CH}=\text{CH}-$ 結合を形成した後に保護基を除去する。保護基としては、*tert*-ブチル基、メチル基、エチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、トリメチルシリル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を挙げることができる。保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に除去できる基であれば特に限定されない。

[0085] また、上記の製造法で得られたQが $-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物(1)を接触還元すれば、Qが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である化合物(1)を製造可能である。接触還元の触媒としては、Pd-炭素、白金等を用いればよい。溶媒としては、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸等を挙げることができる。

[0086] [製法B-3]

一般式(1)で示される本発明化合物のうち、Qが $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0087] [化8]



[0088] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、 R^8 、A、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ を表す。)

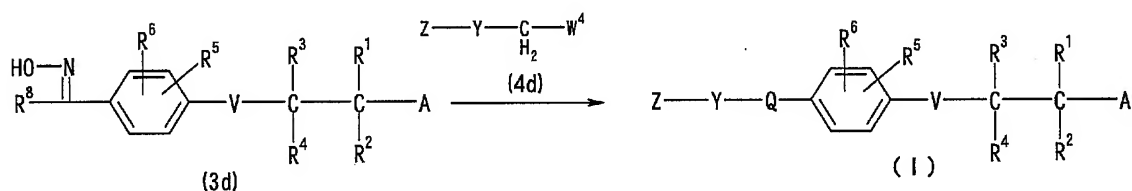
[0089] すなわち、化合物(3c)と化合物(4c)を必要に応じて塩基存在下に反応させて $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ 結合を形成することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、トルエン、メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナ

トリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等を挙げることができる。反応温度は、例えば、0～150℃とすればよい。

[0090] この反応においては、必要に応じて、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、トリアゾリル基等の官能基を適当な保護基で保護し、Qに相当する $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ 結合を形成した後に保護基を除去する。保護基としては、*tert*-ブチル基、メチル基、エチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、トリメチルシリル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を挙げることができる。保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に除去できる基であれば特に限定されない。

[0091] また、本発明化合物 (I) のうち、Qが $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ である化合物は、下記の方法でも製造することができる。

[0092] [化9]



[0093] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、 R^8 、A、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ を表し、 W^4 は脱離基を表す。)

[0094] すなわち、塩基存在下に化合物 (3d) と化合物 (4d) とを反応させてQに相当する $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ 結合を形成することにより、本発明化合物 (I) を製造することができる。化合物 (4d) 中の W^4 としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド

、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等を挙げることができる。反応に用いる溶媒としては、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、トルエン、メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。反応温度は、例えば、0～150℃とすればよい。

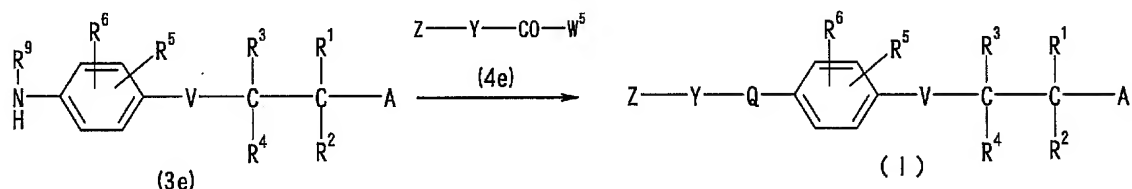
[0095] なお、化合物(3d)は、化合物(3c)にヒドロキシルアミンを反応させて製造すればよく、反応条件などについては一般的にオキシムを製造する時に用いられるものを準用すればよい。

[0096] この反応においては、必要に応じて、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、トリアゾリル基等の官能基を適当な保護基で保護し、Qに相当する $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ 結合を形成した後に保護基を除去する。保護基としては、*tert*-ブチル基、メチル基、エチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、トリメチルシリル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を挙げることができる。保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に除去できる基であれば特に限定されない。

[0097] [製法B-4]

一般式(1)で示される本発明化合物のうち、Qが $-\text{CONR}^9-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0098] [化10]



[0099] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、 R^9 、A、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは $-\text{CONR}^9-$ を表し、 W^5 は水酸基または脱離基を表す。)

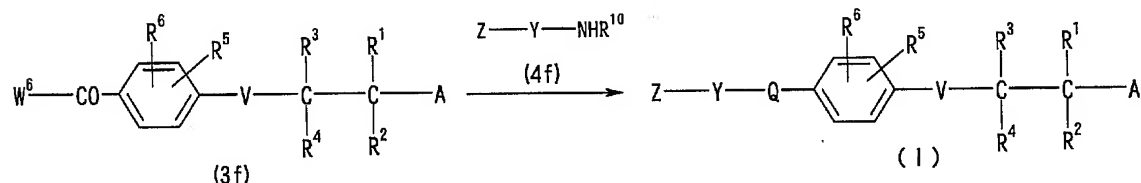
[0100] すなわち、化合物（3 e）と化合物（4 e）との反応でアミド結合（—C O N R⁹—）を形成することにより、本発明の化合物（I）を製造することができる。

[0101] 化合物（4 e）のW⁵が水酸基である場合には、前述の製法A—1—1と同様の反応条件で化合物（I）を製造することができる。また、W⁵の脱離基としての例としては、塩素原子、p—ニトロフェニルオキシ基、アジド基等を挙げることができ、この場合に行われる反応の条件は前述の製法A—1—1と同様である。溶媒、保護基、塩基に関しても、前述の製法A—1—1で用いられるものが使用可能である。

[0102] [製法B—5]

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Qが—N R¹⁰CO—である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0103] [化11]



[0104] （式中、R¹～R⁶、R¹⁰、A、Q、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは—N R¹⁰CO—を表し、W⁶は水酸基または脱離基を表す。）

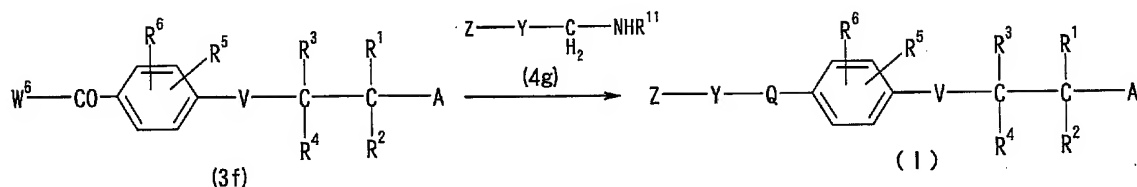
[0105] 本発明化合物（I）は、化合物（3 f）と化合物（4 f）との反応でアミド結合（—N R¹⁰CO—）を形成することにより製造することができる。

[0106] 化合物（3 f）のW⁶が水酸基である場合には、前述の製法A—1—1と同様の反応で化合物（I）を製造することができる。また、W⁶の脱離基としての例としては、塩素原子、p—ニトロフェニルオキシ基、アジド基等を挙げることができ、この場合にも反応条件は前述の製法A—1—1と同様である。溶媒、保護基、塩基に関しても、前述の製法A—1—1で用いられるものが使用可能である。

[0107] [製法B—6]

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Qが $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CO}-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0108] [化12]



[0109] （式中、 $R^1 \sim R^6$ 、 R^{11} 、A、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CO}-$ を表し、 W^6 は水酸基または脱離基を表す。）

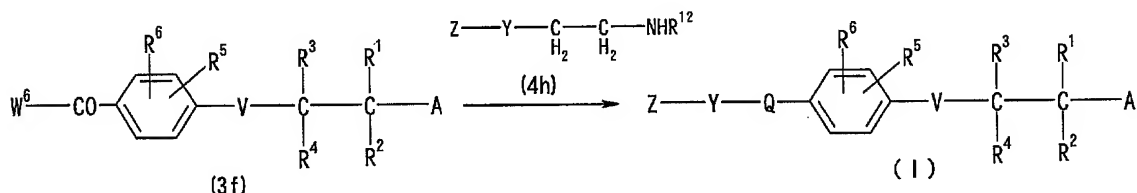
[0110] すなわち、化合物（3f）と化合物（4g）との反応でアミド結合（ $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CO}-$ ）を形成することにより、本発明の化合物（I）を製造することができる。

[0111] 化合物（3f）の W^6 が水酸基である場合には、前述の製法A-1-1と同様の反応条件で化合物（I）を製造することができる。また、 W^6 が脱離基である例としては、塩素原子、p-ニトロフェニルオキシ基、アジド基等を挙げることができる。この場合にも反応条件は前述の製法A-1-1と同様である。溶媒、保護基、塩基に関しても、前述の製法A-1-1で用いられるものが使用可能である。

[0112] [製法B-7]

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Qが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{CO}-$ である化合物は、下記の方法で製造可能である。

[0113] [化13]



[0114] （式中、 $R^1 \sim R^6$ 、 R^{12} 、A、V、YおよびZは前記と同じものを表し、Qは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{CO}-$ を表し、 W^6 は水酸基または脱離基を表す。）

- [0115] 本発明化合物（I）は、化合物（3 f）と化合物（4 h）との反応でアミド結合（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{CO}-$ ）を形成することにより製造することができる。
- [0116] 化合物（3 f）の W^6 が水酸基である場合には、前述の製法A-1-1と同様の反応条件で化合物（I）を製造することができる。また、 W^6 の脱離基としての例としては、塩素原子、*p*-ニトロフェニルオキシ基、アジド基等を挙げることができ、この場合にも反応条件は前述の製法A-1-1と同様である。溶媒、保護基、塩基に関しても、前述の製法A-1-1で用いられるものが使用可能である。
- [0117] 前述のとおり、S1P受容体アゴニストは免疫抑制剤として有用である。一般式（I）で表される本発明の化合物、その塩、およびそれらの溶媒和物は、S1P受容体（特にS1P1受容体）に対してアゴニスト作用を有することから、免疫抑制剤の有効成分として有用であり、哺乳動物、特にヒトにおける移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患などの治療剤および／または予防剤の有効成分として有用である。また、本発明の化合物、その塩、およびそれらの溶媒和物は、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を減少させたことから、経口投与可能な免疫抑制剤等の医薬の有効成分として用いることができると考えられる。また、これらの医薬は、他のS1P受容体アゴニストで見られる徐脈などの副作用の少ないものである。
- [0118] ここで移植に対する拒絶反応とは、肝臓、腎臓、心臓、肺、小腸、皮膚、角膜、骨、胎児組織、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、膵島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞などの移植片を移植後、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を表す。
- [0119] また、自己免疫性疾患としては例えば膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シューグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合

型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎、橋本病などが挙げられる。

[0120] また、アレルギー性疾患としては例えばアトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症などが挙げられる。

[0121] 一般式（I）で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を哺乳動物（特にヒト）に投与する場合には、全身的または局所的に、経口または非経口で投与することができる。

[0122] 本発明の医薬は、投与方法に応じて適当な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調整法によって調製できる。

経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。かかる形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤などから必要に応じて適宜選択したものを用いて、常法に従って行うことができる。

[0123] 非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤などが挙げられる。かかる形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、ゲル化剤、中和剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などから必要に応じて適宜選択したものを用いて、常法に従って行うことができる。

[0124] 本発明の医薬は、一般式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生

物質およびステロイド薬から選択される１種または２種以上を組み合わせるなる医薬としてもよい。この医薬は、一般式（１）で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、他の薬剤の１種または２種以上とを組み合わせる併用剤として投与されるものであり、一般式（１）で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と他の薬剤との併用剤は、１つの製剤中に両成分が配合された合剤としてもよく、別々の製剤として投与されるものでもよい。別々に投与される場合、それぞれの製剤は同時に投与してもよく、時間差をおいて投与してもよい。また、それぞれの製剤の投与方法は同じであってもよいし、異なってもよい。これらの医薬は、一般式（１）で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選択される１種または２種以上等の他の薬剤とを組み合わせるキットとしてもよい。

[0125] より具体的には、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬としては例えばシクロスポリンＡ、タクロリムス（ＦＫ５０６）、アザチオプリン、ミゾリビン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シロリムス、エベロリムス、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、オルソクロンＯＫＴ３、抗ヒトリンパ球グロブリン、デオキシスパーガリンなどが挙げられる。

[0126] 抗生物質としては例えばセフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、ＰＡ－１８０６、ＩＢ－３６７、トブラマイシン、ＰＡ－１４２０、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシルなどが挙げられる。

[0127] ステロイド薬としては例えばプロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタ

ゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルニソリド、S T-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

- [0128] 一般式（I）で表される本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の投与量は、症状、年齢、体重、組み合わせて投与する薬剤の種類や投与量などによって異なるが、通常、化合物（I）換算量で成人一人一回につき1 ngから1000 mgの範囲で、全身的または局所的に、一日一回から数回経口または非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与されるのが好ましい。

実施例

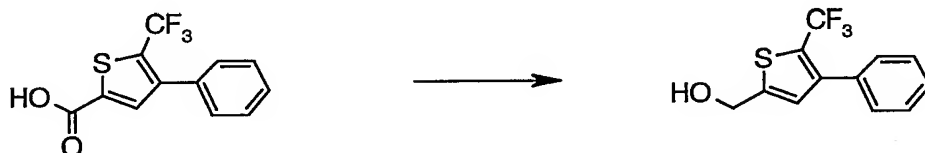
- [0129] 以下に、実施例を示して具体的に本発明の化合物の製造について詳細に説明する。また、試験方法と試験結果を示して、本発明の化合物の薬理作用を説明する。

- [0130] [実施例1] (S)-3-ヒドロキシー-4-オキソ-4-{4-[(4-フ

エニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

(1) (4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メタノール

[0131] [化14]

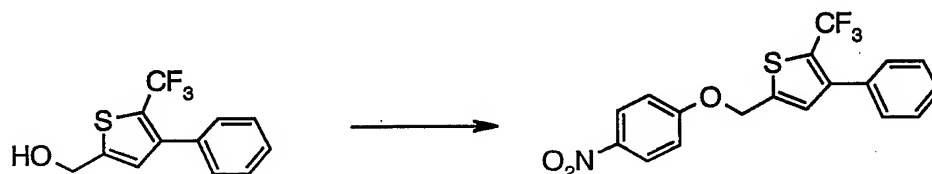


[0132] 4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-カルボン酸 (3.52 g) をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶解させ、室温下、ボラン-テトラヒドロフランコンプレックスの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (26 ml) を滴下した。反応液を 3 時間加熱還流させた後 0°C に冷却し、水を滴下して反応を止めた。反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して標記化合物 (3.42 g) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.99 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.87 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.37-7.42 (5H, m).

[0133] (2) 2-トリフルオロメチル-5-(4-ニトロフェノキシメチル)-3-フェニルチオフェン

[0134] [化15]



[0135] (4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メタノール (1.85 g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (70 ml) に、アゾジカルボ

ン酸ジイソプロピルエステル（１．５ｍｌ）及びトリフェニルフォスフィン（２．０ｇ）を０℃にて加えて３０分間攪拌した。次いでｐ－ニトロフェノール（９９６ｍｇ）を加えて室温で２時間攪拌した。反応混液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１）で精製し、標記化合物（２．０２ｇ）を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 5.33 (2H, d, J=0.7 Hz), 7.05–7.09 (2H, m), 7.12–7.13 (1H, m), 7.41–7.43 (5H, m), 8.23–8.27 (2H, m).

[0136] (3) 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン

[0137] [化16]



[0138] 2-トリフルオロメチル-5-(4-ニトロフェノキシメチル)-3-フェニルチオフェン（２．０２ｇ）及び１０％水酸化パラジウム（２．０ｇ）をエタノール（５０ｍｌ）に懸濁させ、水素雰囲気下に１７時間攪拌した。反応混液をろ過後、得られたろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（５：１）で溶出し、標記化合物（１．０２ｇ）を油状物として得た。

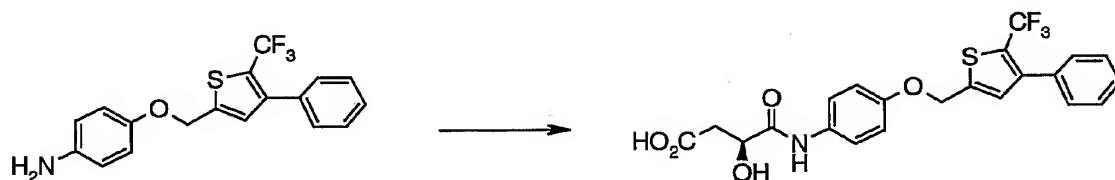
NMR (CDCl₃) δ: 5.13–5.15 (2H, m), 6.64–6.68 (2H, m), 6.81–6.85 (2H, m), 7.04–7.05 (1H, m), 7.38–7.43 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 350 (M+H).

[0139] (4) (S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル

—5—トリフルオロメチル—2—チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

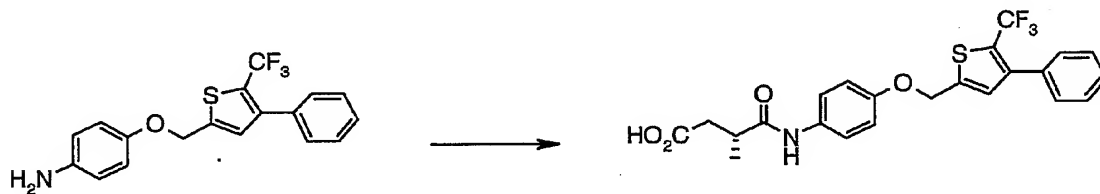
[0140] [化17]



[0141] 4-[(4-フェニル—5—トリフルオロメチル—2—チエニル) メトキシ] フェニルアミン (150 mg) の乾燥テトラヒドロフラン溶液に (S)—2, 5—ジオキソテトラヒドロフラン—3—イル トリフルオロアセテート (273 mg) を加えて18間攪拌した。反応混液を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取HPLCにて精製した。得られた油状物にヘキサンを加え、析出晶をろ取して標記化合物 (115.2 mg) を固体として得た。
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.43–2.48 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J=15.6, 4.2$ Hz), 4.37 (1H, q, $J=4.2$ Hz), 5.36 (2H, s), 7.00–7.03 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.43–7.55 (5H, m), 7.62–7.66 (2H, m), 9.67 (1H, s)
MS (ESI) m/z : 466 (M+H).

[0142] [実施例2] (R)—3—メチル—4—オキソ—4—{4-[(4-フェニル—5—トリフルオロメチル—2—チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0143] [化18]



[0144] 4-[(4-フェニル—5—トリフルオロメチル—2—チエニル) メトキシ]

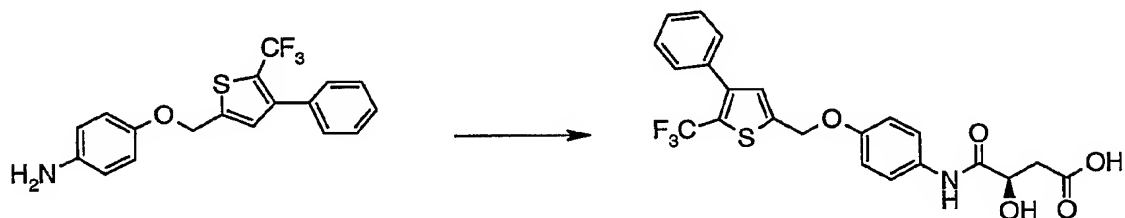
シ] フェニルアミン (30 mg) のテトラヒドロフラン溶液に (R) - 2 - メチルコハク酸 1 - メチルエステル (22 μ l)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (16 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 mg) を加えて 18 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解させた後、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 μ l) を加えて 21 時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (50 μ l) を加えて中和し、逆相分取 HPLC にて精製して標記化合物 (16.1 mg) を固体として得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.12 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 2.25 - 2.39 (1H, m), 2.76 - 2.84 (1H, m), 5.35 (2H, s), 6.98 - 7.02 (2H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m), 7.43 - 7.54 (7H, m), 9.84 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 464 (M+H).

[0145] [実施例 3] (R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - {4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0146] [化19]



[0147] 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミン (105 mg)、(R) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロアセテート (131 mg)、乾燥テトラヒドロフラン (1.5 ml) を混合し、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (39 mg) を得た。

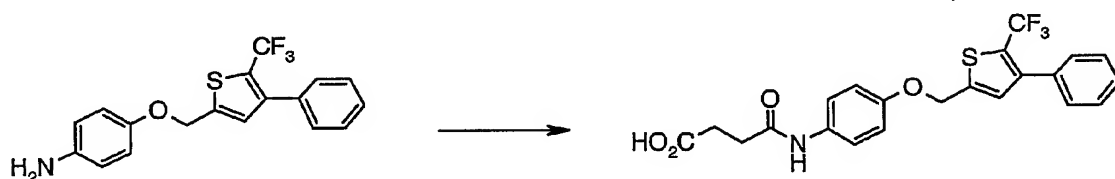
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.43 - 2.47 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J=15.6, 4.3$ Hz), 4.34 - 4.40 (1H, m),

5. 36 (2 H, s), 5. 98 (1 H, d, $J=6.1$ Hz), 7. 01 (2 H, dt, $J=10.0, 2.8$ Hz), 7. 37 (1 H, d, $J=1.2$ Hz), 7. 42–7. 53 (5 H, m), 7. 62–7. 66 (2 H, m), 9. 67 (1 H, s), 12. 24 (1 H, br s).

MS (ESI) m/z : 466 (M+H).

[0148] [実施例4] 4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0149] [化20]



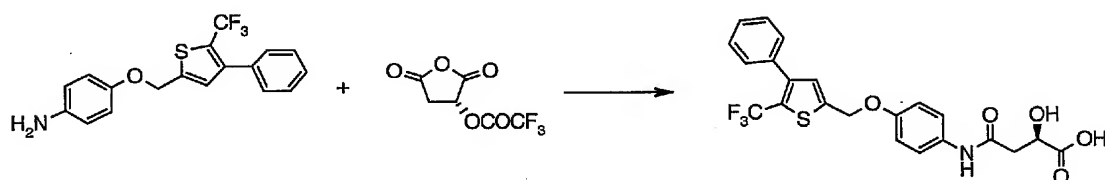
[0150] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン (105 mg)、無水コハク酸 (60 mg)、乾燥テトラヒドロフラン (1.5 ml) を混合し、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (71 mg) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2. 49–2. 53 (4 H, m), 5. 35 (2 H, s), 7. 00 (2 H, dt, $J=10.0, 2.8$ Hz), 7. 37 (1 H, d, $J=1.2$ Hz), 7. 42–7. 54 (7 H, m), 9. 86 (1 H, s).

MS (ESI) m/z : 450 (M+H).

[0151] [実施例5] (R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0152] [化21]



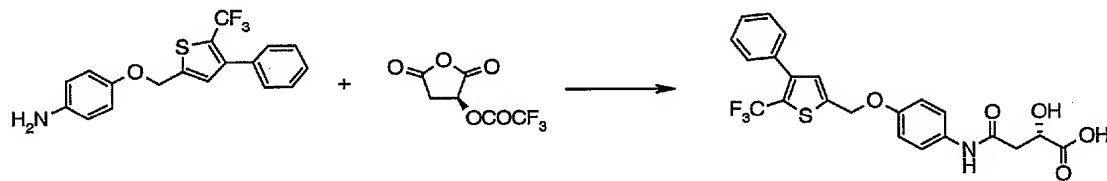
[0153] (R) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロアセテート (218 mg) のメタノール溶液 (1.5 ml) を室温で5時間振とう後、濃縮した。残渣に4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミン (349 mg) 、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (192 mg) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (触媒量) およびトリエチルアミン (139 μ l) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を加えて室温で一晩振とうした。反応液を濃縮後、テトラヒドロフラン (1 ml) 、メタノール (2 ml) および1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加えて室温で3時間振とうした。反応液に1規定塩酸 (1.5 ml) を加えた後、濃縮して得られた残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物 (48 mg) を得た。

NMR (DMSO - d_6) δ : 2.44 - 2.46 (1H, m) , 2.55 - 2.56 (1H, m) , 2.66 - 2.70 (1H, m) , 4.34 - 4.38 (1H, m) , 5.35 (2H, s) , 7.01 (2H, d, J = 9.1 Hz) , 7.37 (1H, s) , 7.42 - 7.52 (6H, m) , 7.64 (1H, d, J = 9.1 Hz) , 9.67 (1H, s) , 9.89 (1H, s) .

MS (ESI) m/z : 466 (M+H) .

[0154] [実施例6] (S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0155] [化22]



[0156] (S) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロ

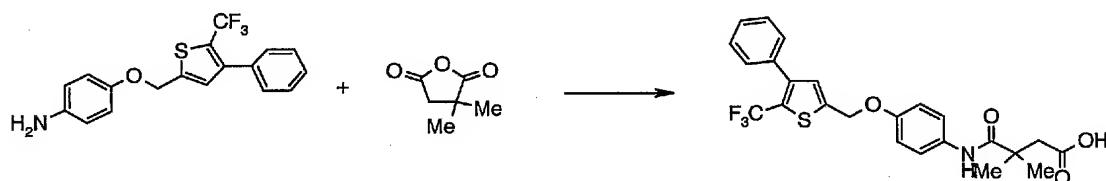
アセテート（218mg）のメタノール溶液（1.5ml）を室温で5時間振とう後、濃縮した。残渣に4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン（349mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（192mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（触媒量）およびトリエチルアミン（139 μ l）のテトラヒドロフラン溶液（2ml）を加えて室温で一晩振とうした。反応液を濃縮後、残渣にテトラヒドロフラン（1ml）、メタノール（2ml）および1規定水酸化ナトリウム水溶液（1.5ml）を加えて室温で3時間振とうした。反応液に1規定塩酸（1.5ml）を加えて濃縮し、得られた残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物（63mg）を得た。

NMR（DMSO- d_6 ） δ ：2.44-2.46（1H, m）, 2.54-2.57（1H, m）, 2.62-2.74（1H, m）, 4.34-4.39（1H, m）, 5.35（2H, s）, 7.01（2H, d, $J=9.0$ Hz）, 7.37（1H, s）, 7.42-7.55（6H, m）, 7.64（1H, d, $J=9.0$ Hz）, 9.67（1H, s）, 9.90（1H, s）.

MS（ESI） m/z ：466（M+H）.

[0157] [実施例7] 3, 3-ジメチル-4-オキソ-4-[(4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}]酪酸

[0158] [化23]



[0159] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン（24mg）、3, 3-ジメチル-テトラヒドロフラン

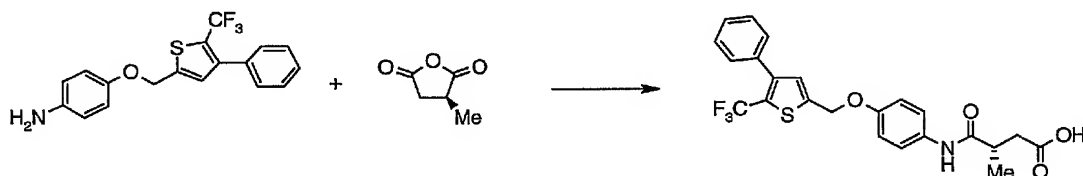
ー2, 5-ジオン (97 mg) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml) を室温で一晩振とうした。反応液を濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (12 mg) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.19 (6H, s), 2.53 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.42–7.51 (7H, m), 9.79 (1H, s), 12.03 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 478 (M+H).

[0160] [実施例 8] (S)-3-メチル-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0161] [化24]



[0162] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン (105 mg)、(S)-3-メチル-テトラヒドロフラン-2, 5-ジオン (60 mg) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml) を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (71 mg) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.12 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.24–2.39 (1H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 2.75–2.86 (1H, m), 5.35 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.42–7.55 (7H, m), 9.83 (1H, s), 12.11 (1H, br s).

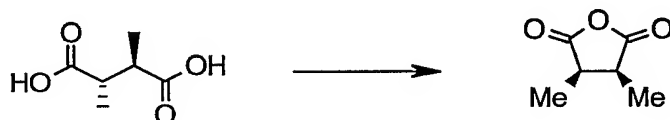
MS (ESI) m/z : 464 (M+H).

[0163] [実施例 9] (2S, 3R)-2, 3-ジメチル-4-オキソ-4-{4-

[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0164] (1) (3 R, 4 S) - 3, 4-ジメチル-テトラヒドロフラン-2, 5-ジオン

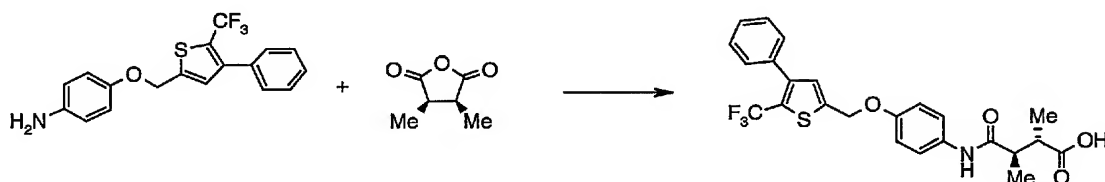
[0165] [化25]



[0166] (2 S, 3 R) - 2, 3-ジメチルコハク酸 (731 mg) に無水トリフルオロ酢酸 (1.81 ml) を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し標記化合物 (650 mg) を得た。

[0167] (2) (2 S, 3 R) - 2, 3-ジメチル-4-オキソ-4- [4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0168] [化26]



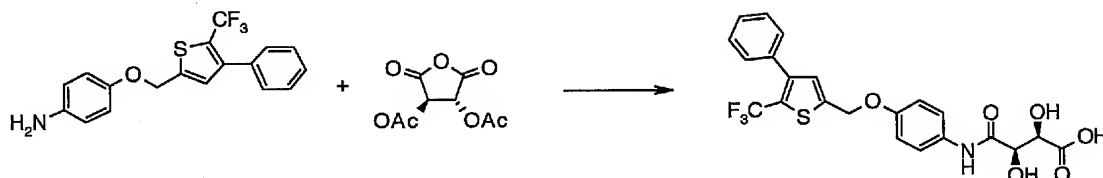
[0169] (3 R, 4 S) - 3, 4-ジメチル-テトラヒドロフラン-2, 5-ジオン (10 mg) に4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミン (28 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物 (6.5 mg) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06 (3 H, d, $J=7.0$ Hz), 1.07 (3 H, d, $J=6.8$ Hz), 2.44-2.67 (2 H, m), 5.36 (2 H, s), 6.99-7.03 (2 H, m), 7.37 (1 H, s), 7.42-7.56 (7 H, m), 9.99 (1 H, br s).

MS (ESI) m/z : 478 (M+H).

[0170] [実施例 10] (2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシー - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0171] [化27]



[0172] (+) - ジアセチル - L - 酒石酸無水物 (17 mg) と 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミン (28 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 μ l)、テトラヒドロフラン (250 μ l)、メタノール (250 μ l) を加えて室温で 2 時間振とうした。これに 1 規定塩酸 (250 μ l) を加えて濃縮し、逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (9.1 mg) を得た。

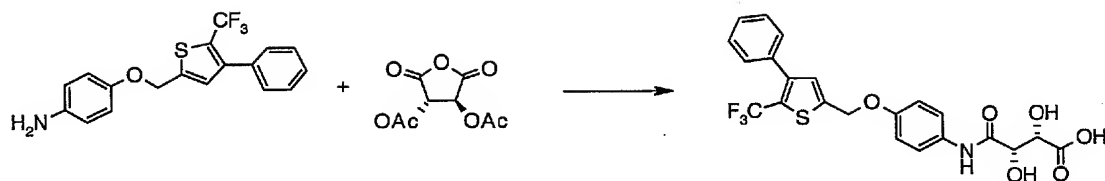
NMR (DMSO- d_6) δ : 4.36 (1H, br s), 4.40 (1H, br s), 5.36 (2H, s), 7.02 (2H, dt, $J=9.8$, 2.8 Hz), 7.38 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.42 - 7.51 (5H, m), 7.64 - 7.68 (2H, m), 9.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 482 (M+H).

[0173] [実施例 11] (2S, 3S) - 2, 3 - ジヒドロキシー - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0174]

[化28]



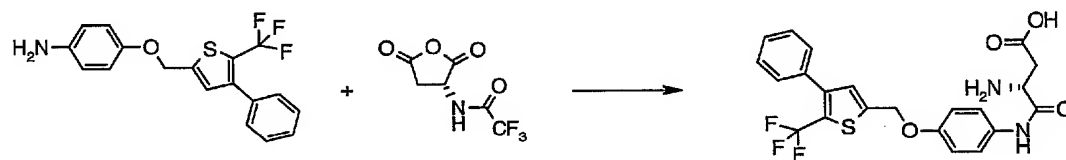
[0175] (一) ジアセチル-L-酒石酸無水物 (17 mg) と 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン (28 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 μ l)、テトラヒドロフラン (250 μ l)、メタノール (250 μ l) を加えて室温で 2 時間振とうした。これに 1 規定塩酸 (250 μ l) を加えて濃縮し、得られた残渣を逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (6.9 mg) を得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.36 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 5.36 (2H, s), 6.99–7.04 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.42–7.51 (5H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.51 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 482 (M+H).

[0176] [実施例 12] (R)-3-アミノ-4-オキソ-4-[(4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸

[0177] [化29]



[0178] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン (100 mg) をジクロロメタン (5 ml) -アセトニ

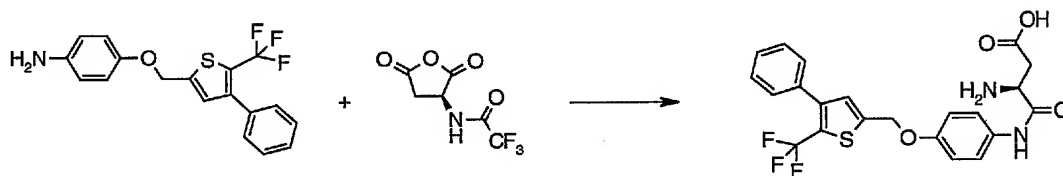
トリル（１ｍｌ）に溶解し、（Ｒ）－２－トリフルオロアセトアミドコハク酸無水物（６４．２ｍｇ）を加えた。室温にて１５分撈拌した後、溶媒を留去し、固体（１７０ｍｇ）を得た。この固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解し１規定水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍｌ）を加え、６０℃にて８時間加熱撈拌した。反応液を１規定塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を逆相分取ＨＰＬＣで精製し、標記化合物（３４．２ｍｇ）を固体として得た。

NMR（DMSO－d₆）δ：２．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６，９．２Ｈｚ），２．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６，５．２Ｈｚ），３．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ），５．３６（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．０３（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｍ），７．４３－７．５０（５Ｈ，ｍ），７．５５（２Ｈ，ｍ）．

MS（ES I）m/z：４６５（M+H）．

[0179] 〔実施例１３〕（Ｓ）－３－アミノ－４－オキソ－４－〔４－〔（４－フェニル－５－トリフルオロメチル－２－チエニル）メトキシ〕フェニルアミノ〕酪酸

[0180] 〔化30〕



[0181] ４－〔（４－フェニル－５－トリフルオロメチル－２－チエニル）メトキシ〕フェニルアミン（１００ｍｇ）をジクロロメタン（５ｍｌ）とアセトニトリル（１ｍｌ）の混液に溶解した後、（Ｓ）－２－トリフルオロアセトアミドコハク酸無水物（６４．２ｍｇ）を加えた。室温にて１５分撈拌した後、溶媒を留去し、固体（１７０ｍｇ）を得た。この固体をメタノール（１０ｍｌ）に溶解した後、１規定水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍｌ）を加え、６０℃にて８時間加熱撈拌した。反応液を１規定塩酸で中和した後、溶媒

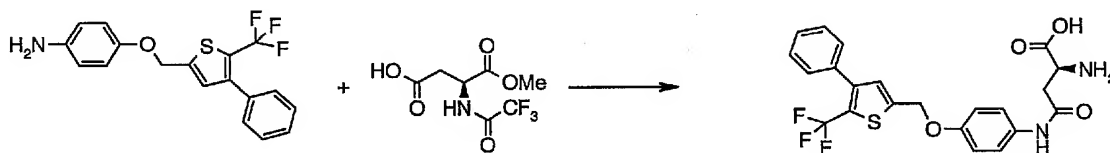
を減圧留去した。得られた残留物を逆相分取HPLCで精製し、標記化合物（26.1mg）を固体として得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.34 (1H, dd, $J=16, 9.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=16, 5.2$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J=9.2, 5.2$ Hz), 5.36 (2H, br s), 7.03 (2H, m), 7.37 (1H, m), 7.43–7.49 (5H, m), 7.55 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 465 (M+H).

[0182] [実施例14] (S)-2-アミノ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0183] [化31]



[0184] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン（120mg）と（S）-2-トリフルオロアセトアミドコハク酸 1-メチルエステル（84.1mg）をジクロロメタン（5ml）とジメチルホルムアミド（1ml）の混合液に溶解し、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（72.3mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（55.7mg）を加えて室温で12時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチル（30ml）に溶解し、得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5ml）、10%クエン酸水溶液（5ml）、水（5ml）および飽和食塩水（5ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体をヘキサン/エーテル（1:1）（5ml）で2回洗浄した後、減圧下で乾燥させて粉末（142mg）を得た。この粉末をメタノール（10ml）に溶

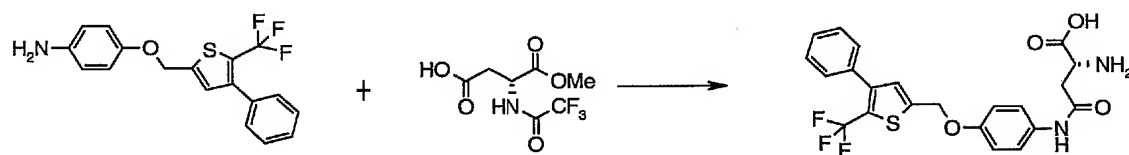
解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、70℃にて12時間加熱撹拌した。反応液を1規定塩酸にて中和した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を逆相分取HPLCで精製し、標記化合物を固体（21.3 mg）として得た。

NMR（DMSO- d_6 ） δ ：2.93（1H, dd, $J=17, 5.1$ Hz）, 3.52（1H, dd, $J=7.3, 5.1$ Hz）, 5.35（2H, br s）, 7.02（2H, m）, 7.37（1H, m）, 7.43–7.54（8H, m）, 10.6（1H, br s）.

MS（ESI） m/z ：465（M+H）.

[0185] [実施例15] (R)-2-アミノ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0186] [化32]



[0187] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン（160 mg）と（R）-2-トリフルオロアセトアミドコハク酸 1-メチルエステル（134 mg）をジクロロメタン（5 ml）とジメチルホルムアミド（1 ml）の混合液に溶解し、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（114 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（80.4 mg）を加えて室温で12時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル（30 ml）に溶解し、得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 ml）、10%クエン酸水溶液（5 ml）、水（5 ml）および飽和食塩水（5 ml）で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた固体をヘキサン／エーテル（1：1）（5 ml）で2回洗浄した後、減圧下で乾燥して粉末（

179mg)を得た。この粉末をメタノール(10ml)に溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、70℃にて12時間加熱撹拌した。反応液を1規定塩酸にて中和した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を逆相分取HPLCで精製し、標記化合物(29.5mg)を固体として得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.93(1H, dd, $J=16, 4.8$ Hz), 3.52(1H, t, $J=4.8$ Hz), 5.35(2H, br s), 7.01(2H, m), 7.37(1H, m), 7.43-7.54(8H, m), 10.6(1H, br s).

MS(ESI) m/z : 465(M+H).

[0188] [実施例16] (S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エチル]フェニルアミノ}酪酸

[0189] (1) 5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン

[0190] [化33]



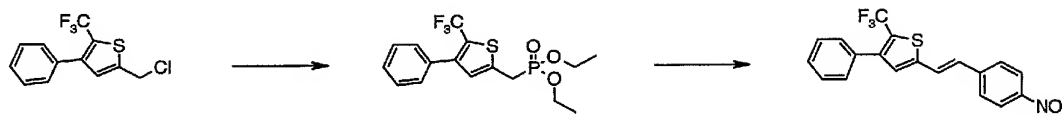
[0191] (4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メタノール(482mg)のジクロロメタン溶液(7.0ml)に、室温にて塩化チオニル(708 μ l)を加えた。50℃で16時間撹拌後、減圧下に濃縮し、得られたオイル状の残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンで溶出して標記化合物(434mg)をオイル状物質として得た。

NMR(CDC l_3) δ : 4.77(2H, d, $J=0.7$ Hz), 7.07(1H, br s), 7.35-7.44(5H, m).

[0192] (2) 5-[(E)-2-(4-ニトロフェニル)エテニル]-3-フェニ

ルー 2-トリフルオロメチルチオフェン

[0193] [化34]



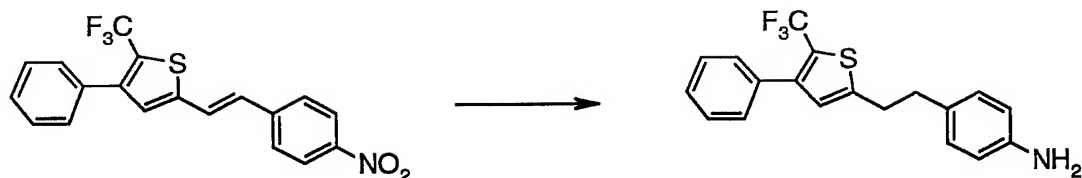
[0194] 5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン (400mg) に、室温にてトリエチルフォスファイト (520 μ l) を加え、150℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、得られたオイル状の残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル (75 : 25 \rightarrow 0 : 100) で溶出し、トリエチルフォスファイトを含む (4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メチルホスホン酸ジエチルエステル (480mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (3.0ml) に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム (55%オイルサスペンション) (60.0mg) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に4-ニトロベンズアルデヒド (190mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0ml) を加えた。室温で10時間攪拌後、反応液に水 (30ml) 及び酢酸エチル (20ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル (100 : 0 \rightarrow 90 : 10) で溶出し標記化合物 (112mg) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 7.06 (1H, d, J=16.1Hz), 7.15 (1H, br s), 7.32 (1H, d, J=16.1Hz), 7.37-7.47 (5H, m), 7.62 (2H, d, J=8.9Hz), 8.24 (2H, d, J=8.9Hz).

[0195] (3) 4-[2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エチル] アニリン

[0196]

[化35]



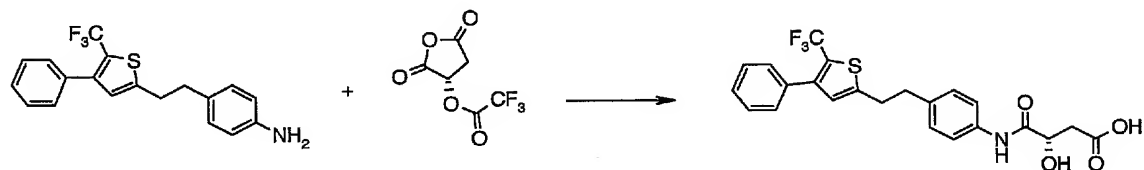
[0197] 5-[(E)-2-(4-ニトロフェニル)エテニル]-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン(95.0mg)のテトラヒドロフラン(5.0ml)溶液に、室温にてメタノール(10ml)及び20%水酸化パラジウム(47.5mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/ジエチルエーテル(2:1)で溶出し標記化合物(88.8mg)を油状物として得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.90(2H, t, $J=8.3$ Hz), 3.08(2H, t, $J=8.3$ Hz), 3.59(2H, br s), 6.64(2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.75(1H, br s), 6.99(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.33-7.43(5H, m).

MS(ESI) m/z : 348(M+H).

[0198] (4)-(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エチル]フェニルアミノ}酪酸

[0199] [化36]



[0200] 4-[2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エチル]アニリン(85mg)のテトラヒドロフラン溶液(3.0ml)に室温にて(S)-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イルトリフルオロアセテート(156mg)を加え室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーに付

し、クロロホルム／メタノール（１０：１）で展開し標記化合物（９２．５ｍｇ）を固体として得た。

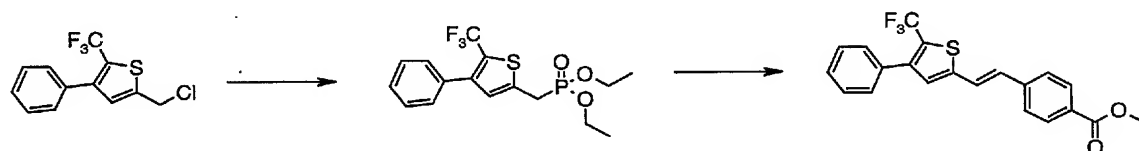
NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (1H, dd, J=15.6, 8.3 Hz), 2.68 (1H, dd, J=15.6, 4.2 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.16 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.36 (1H, dd, J=8.3, 4.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.36–7.50 (5H, m), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 9.7 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 464 (M+H).

[0201] [実施例 17] (S)－３－ヒドロキシ－４－オキソ－４－{４－[(E)－２－(４－フェニル－５－トリフルオロメチル－２－チエニル)エテニル]フェニルアミノ}酪酸

[0202] (1) ４－[(E)－２－(４－フェニル－５－トリフルオロメチル－２－チエニル)エテニル]安息香酸メチルエステル

[0203] [化37]



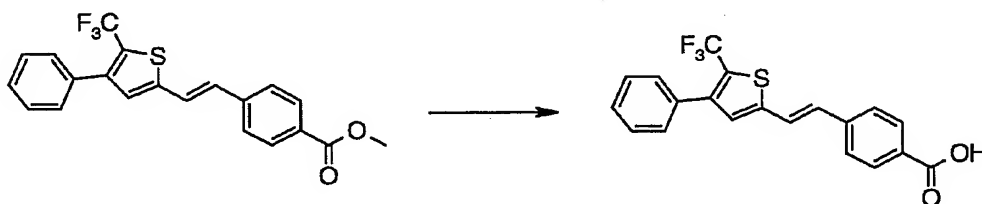
[0204] ５－クロロメチル－３－フェニル－２－トリフルオロメチルチオフェン（５００ｍｇ）に、室温にてトリエチルフォスファイト（６５０ μ l）を加え、１５０℃で５時間攪拌した。減圧下に濃縮後、得られた油状の残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル（７５：２５→０：１００）で溶出し標記化合物とトリエチルフォスファイトの３：１の混合物（７０３ｍｇ）を油状物として得た。この混合物のテトラヒドロフラン（５．０ｍl）溶液を、０℃にて水素化ナトリウム（５５％オイルサスペンション）（８４．３ｍｇ）のテトラヒドロフラン懸濁液（３．０ｍl）に滴下した。０℃にて３０分間攪拌後、０℃にて反応液に４－ホルミル安息香酸メチルエステル（２６４ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（

3. 0 ml) を滴下した。室温で 13 時間攪拌後、反応液に水 (10 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml)、及びジエチルエーテル (20 ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/クロロホルム (100:0→0:100) で溶出し標記化合物 (367 mg) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.93 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.10 (1H, br s), 7.26 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.39–7.47 (5H, m), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.9 Hz).

[0205] (2) 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]安息香酸

[0206] [化38]



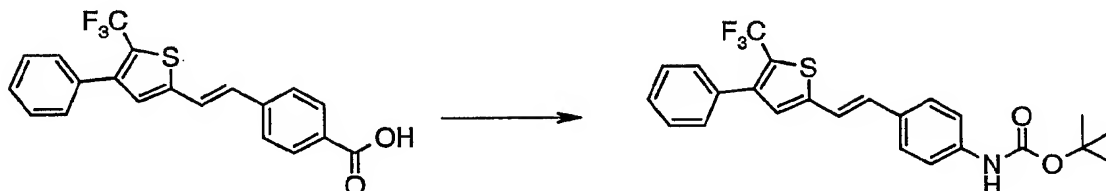
[0207] 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]安息香酸メチルエステル (365 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (4.0 ml) に、室温にてメタノール (2.0 ml) 及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.88 ml) を加えた。室温にて 18 時間攪拌後、反応液を減圧下でメタノール及びテトラヒドロフランを留去し、残渣に水 (10 ml) 及び 1 規定塩酸 (1.88 ml) を加え、生じた沈殿を濾取し、乾燥することにより標記化合物 (250 mg) を固体として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.33 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.42–7.52 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.72 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.94 (2H, d, J=7.8 Hz).

8 H z) .

[0208] (3) 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

[0209] [化39]



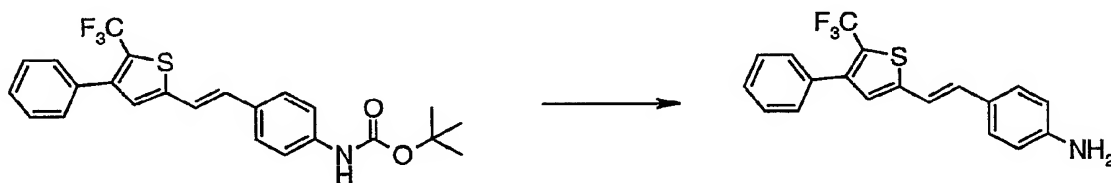
[0210] 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]安息香酸(100mg)のtert-ブチルアルコール溶液(4.0ml)に、室温にてアジ化ジフェニルホスホリル(74.8μl)及びトリエチルアミン(48.4μl)を加えた。80℃にて4時間攪拌後、反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しトルエンで展開し、標記化合物(85.0mg)を固体として得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.53(9H, s), 6.52(1H, br s), 6.97(1H, d, J=16.1Hz), 7.01(1H, d, J=1.2Hz), 7.06(1H, d, J=16.1Hz), 7.33-7.48(9H, m) .

MS(ESI) m/z: 390 (M+H-イソブテン) .

[0211] (4) 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]フェニルアミン

[0212] [化40]



[0213] 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエ

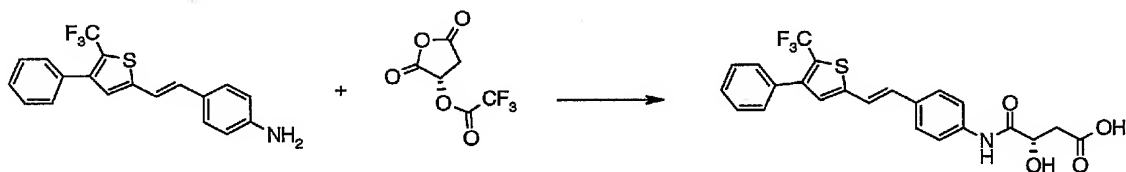
ニル) エテニル] フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (82.0 mg) に4規定塩酸ジオキサン溶液 (4.0 ml) を室温にて加えた。室温にて2時間攪拌後、反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分液し、水層をジエチルエーテル (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (3:1) で精製し、標記化合物 (50.3 mg) をカラメル状物質として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.81 (2H, s), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.90–7.00 (3H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35–7.50 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 346 (M+H).

[0214] (5) (S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]フェニルアミノ}酪酸

[0215] [化41]



[0216] 4-[(E)-2-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)エテニル]フェニルアミン (48.7 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3.0 ml) に、室温にて (S)-2,5-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イル-トリフルオロアセテート (90 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン/メタノール (10:1) で展開し標記化合物 (45.1 mg) を固体として得た。

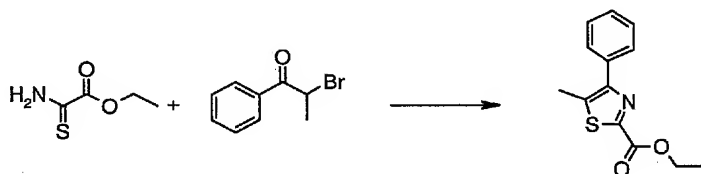
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.50 (1H, dd, $J=15.6, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J=15.6, 4.4$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J=8.1, 4.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.37 (1H, br s), 7.40 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.43–7.44 (5H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 9.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 346 (M+H).

[0217] [実施例18] 4-オキソ-4-{4-[(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0218] (1) 5-メチル-4-フェニル-チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル

[0219] [化42]



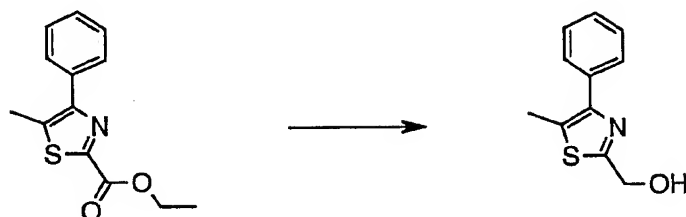
[0220] 2-ブロモ-1-フェニルプロパン-1-オン (1.59 g) をエタノール (20 ml) に溶解し 70°C でアミノチオキソ酢酸エチルエステル (1.00 g) を加えた。反応液を 19 時間加熱還流し、室温まで冷却した。析出した沈殿をろ去し、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (95 : 5 → 90 : 10) で溶出し標記化合物 (1.29 g) を粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.63 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.35–7.40 (1H, m), 7.42–7.47 (2H, m), 7.64–7.68 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 248 (M+H).

[0221] (2) (5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) メタノール

[0222] [化43]



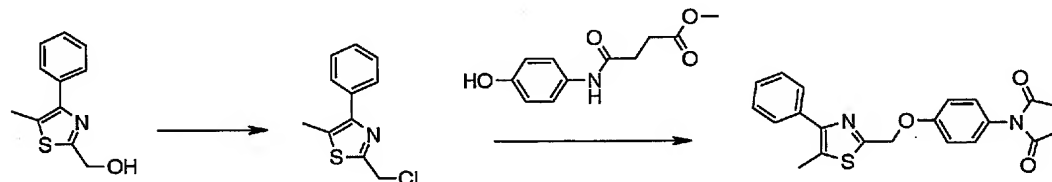
[0223] 5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (0.40 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下に水素化リチウムアルミニウム (61.4 mg) を加え 15 分間攪拌した。反応液にアセトン (2 ml) を加えて攪拌し、10% (+) -酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (5 ml) を加えた。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を中間圧分取用シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (57:43→40:60) で溶出し、標記化合物 (250 mg) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (3H, s), 2.66 (1H, br s), 4.91 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m)

MS (ESI) m/z: 206 (M+H).

[0224] (3) 1- {4- [(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニル} -ピロリジン-2, 5-ジオン

[0225] [化44]



[0226] (5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)メタノール (50.0 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下に塩化チオニル (21.2 μ l) を加えた。反応液を 50°C で 1.5 時間攪拌後、室温で 16 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物にジクロロメタンを加えて濃縮し、更にトルエンを加えて溶媒を留去し、2-クロロメチル-5-メチル-4-フェニルチアゾールを得た。4-オキソ-4-(4-ヒドロキシフェニルアミノ)酪酸メチルエステル (53.6 mg) と水素化ナトリウム (11.5 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に懸濁し、室温で 15 分間攪拌した後、50°C で 15 分間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下に濃縮し、残留物に N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を加え、60°C で 5 分攪拌後氷冷した。反応液に 2-クロロメチル-5-メチル-4-フェニルチアゾールの N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を加え室温で 3.5 時間攪拌し、水素化ナトリウム (11.5 mg) を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し得られた残留物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残留物を中圧分取用シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (25:75 \rightarrow 0:100) で溶出し、標記化合物 (82.1 mg) を油状物として得た。

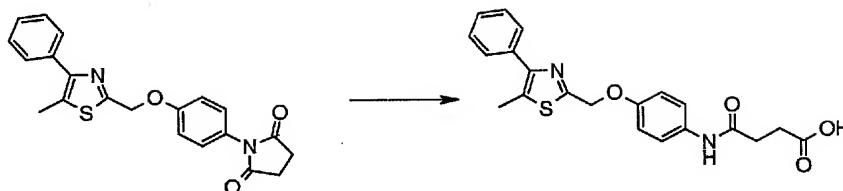
NMR (CDCl₃) δ : 2.57 (3H, s), 2.89 (4H, s), 5.37 (2H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.61-7.65 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 379 (M+H).

[0227] (4)-4-オキソ-4-{4-[(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0228]

[化45]



[0229] 1- {4- [(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニル} -ピロリジン-2, 5-ジオン (45 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (5.70 mg) の水溶液 (1 ml) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を1規定塩酸水溶液で中和した後、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記化合物 (32.5 mg) を粉末として得た。

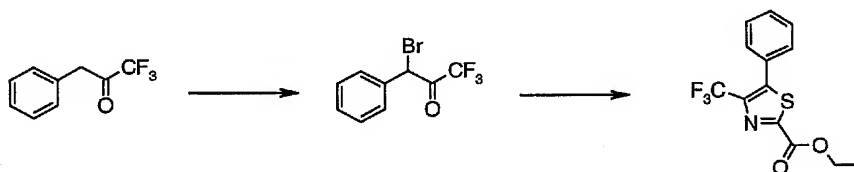
NMR (CDCl₃) δ : 2.47-2.50 (4H, m), 2.52 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.35-7.37 (1H, m), 7.42-7.50 (4H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 9.91 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 397 (M+H).

[0230] [実施例19] 4-オキソ-4- {4- [(5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0231] (1) 5-フェニル-4-トリフルオロメチルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステル

[0232] [化46]



[0233] 1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニルプロパン-2-オン (1.00 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下に臭素 (0.270 m

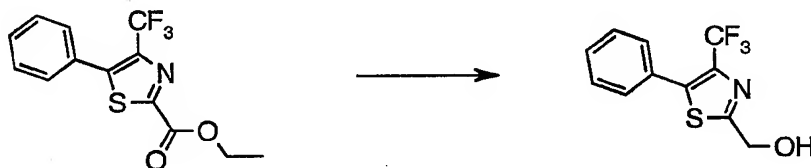
1) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を40℃で3.5時間攪拌し、更に室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、水層をジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し油状物を得た。これをエタノール(20ml)に溶解し、アミノチオキソ酢酸エチルエステル(0.40g)を加えて室温で1時間攪拌した後、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、得られた残留物を中間圧分取用シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(85:15→50:50)で溶出し、標記化合物(0.423)を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.52 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.46–7.50 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 302 (M+H).

[0234] (2) (5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル)メタノール

[0235] [化47]



[0236] 5-フェニル-4-トリフルオロメチルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(0.2g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下に水素化ホウ素リチウム(14.5mg)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧下に濃縮し、得られた残留物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を中間圧分取用シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(80:20→50:50)で溶出し、標記化合物(172mg)を粉末として得た。

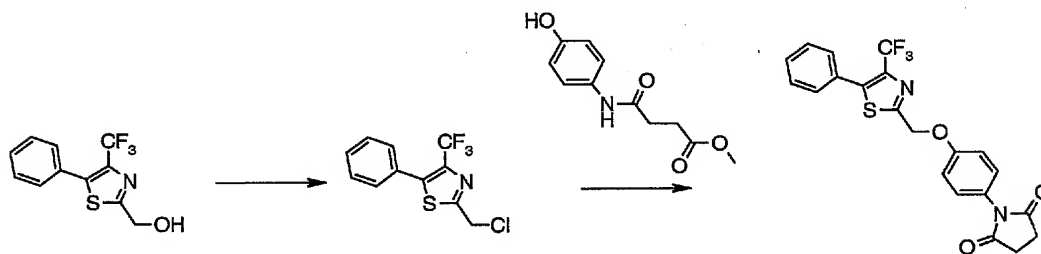
NMR (CDCl₃) δ : 2.51 (1H, t, J=6.1 Hz), 4.99

(2 H, d, J = 6.1 Hz), 7.45 (5 H, s).

MS (ESI) m/z : 260 (M+H).

[0237] (3) 1- {4- [(5-フェニル-4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル) メトキシ] フェニル} ピロリジン-2, 5-ジオン

[0238] [化48]



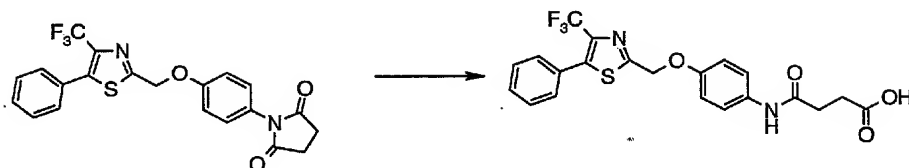
[0239] (5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル) メタノール (50.0 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下に塩化チオニル (141 μ l) を加えた。反応液を70℃で19時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得られた残留物にジクロロメタンを加えて濃縮し、更にトルエンを加えて減圧濃縮して2-クロロメチル-5-フェニル-4-トリフルオロメチルチアゾールを得た。これに、4-オキソ-4-(4-ヒドロキシフェニルアミノ)酪酸メチルエステル (42.4 mg) と炭酸カリウム (28.9 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に懸濁して加え、70℃で19時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し得られた残留物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (40:60→10:90) で溶出し、標記化合物 (42.0 mg) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.90 (4 H, s), 5.39 (2 H, s), 7.08-7.13 (2 H, m), 7.23-7.27 (2 H, m), 7.41-7.49 (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 433 (M+H).

[0240] (4) 4-オキソ-4-{4-[(5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0241] [化49]



[0242] 1-{4-[(5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニル} ピロリジン-2, 5-ジオン (42.0 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (8.15 mg) の水溶液 (1 ml) を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を1規定塩酸水溶液で中和した後、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサン混合液に懸濁して撹拌後、析出した固体をろ取して標記化合物 (28.0 mg) を粉末として得た。

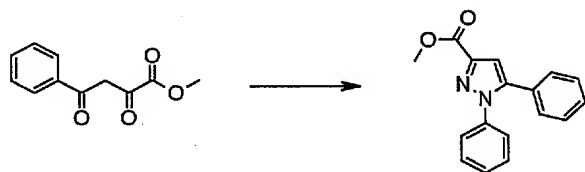
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.49-2.52 (4H, m), 5.46 (2H, s), 7.03-7.06 (2H, m), 7.51-7.55 (7H, m), 9.89 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 451 (M+H).

[0243] [実施例20] 4-オキソ-4-{ [4-(1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0244] (1) 1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

[0245] [化50]



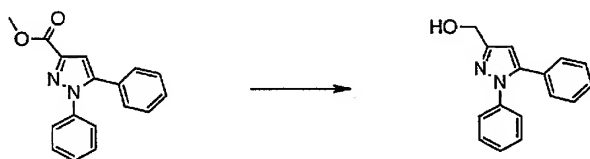
[0246] 2, 4-ジオキソ-4-フェニル酪酸メチルエステル (206 mg) のメタノール溶液 (10 ml) に、フェニルヒドラジン (108 mg) と濃塩酸 (88 μ l) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和重曹水 (20 ml) と酢酸エチル (25 ml) を加えて分配し、有機層を分取後、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (100:0 \rightarrow 40:60) で溶出し、標記化合物 (224 mg) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.98 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.20–7.37 (10H, m).

MS (ESI) m/z: 279 (M+H).

[0247] (2) (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノール

[0248] [化51]



[0249] 1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (218 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に、メタノール (38 μ l) と水素化ホウ素リチウム (21 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (10 ml) を加えて攪拌した後、クロロホルム (15 ml \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (196 mg) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.20 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.80 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.52 (1H, s), 7.20–7.36 (10H, m).

MS (ESI) m/z: 251 (M+H).

[0250] (3) 3-クロロメチル-1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール

[0251]

[化52]



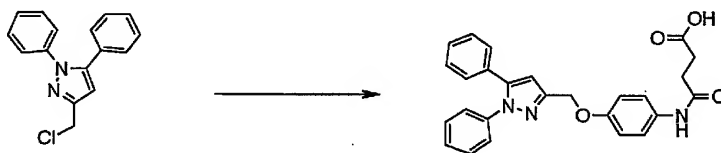
[0252] (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノール (189 mg) のジクロロメタン溶液 (3 ml) に、塩化チオニル (110 μ l) を加え、室温で21時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水 (15 ml) を加え、クロロホルム (15 ml \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 (208 mg) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 4.71 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.21–7.36 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 269 (M+H).

[0253] (4) 4-オキソ-4- { [4- (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0254] [化53]



[0255] 3-クロロメチル-1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール (50 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に、4-オキソ-4- (4-ヒドロキシフェニルアミノ) 酪酸メチルエステル (42 mg) と炭酸カリウム (39 mg) を加え、80°Cで18時間加熱撹拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール (2 ml) に溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (372 μ l) を加え、室温で24時間撹拌した。反応液に1規定塩酸 (10 ml) を加え酸性とした後、クロロホルム (10 ml \times 3) で抽出し、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーに付し、クロロホルム／メタノール（５０：１→３０：１→１０：１）で溶出し、標記化合物（４１ｍｇ）を固体として得た。

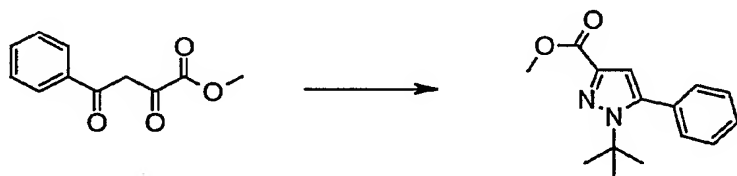
NMR（DMSO- d_6 ） δ ：２．４３－２．５５（４H，m），５．０８（２H，s），６．７４（１H，s），７．０１（２H，d， $J=9.0$ Hz），７．２１－７．４４（１０H，m），７．５１（２H，d， $J=9.0$ Hz），９．９５（１H，s）．

MS（ESI） m/z ：４４３（ $M+H$ ）．

[0256] [実施例２１] ４－オキソ－４－{ [４－（１－*tert*－ブチル－５－フェニル－１H－ピラゾール－３－イル）メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0257] （１）１－*tert*－ブチル－５－フェニル－１H－ピラゾール－３－カルボン酸メチルエステル

[0258] [化54]



[0259] ２，４－ジオキソ－４－フェニル酪酸メチルエステル（２０６ｍｇ）のメタノール溶液（５ｍｌ）に、*tert*－ブチルヒドラジン塩酸（１２５ｍｇ）とトリエチルアミン（１３９ｍｌ）を加え、２１時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、飽和重曹水（２５ｍｌ）と酢酸エチル（２５ｍ）に分配し、有機層を飽和食塩水（２５ｍｌ）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しヘキサン／酢酸エチル（８：１）で展開し、標記化合物（１４９ｍｇ）を固体として得た。

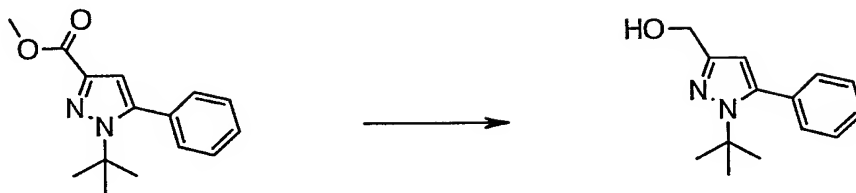
NMR（CDCl₃） δ ：１．５０（９H，s），３．９２（３H，s），６．６９（１H，s），７．３２－７．４６（５H，m）．

MS（ESI） m/z ：２５９（ $M+H$ ）．

[0260] （２）（１－*tert*－ブチル－５－フェニル－１H－ピラゾール－３－イ

ル) メタノール

[0261] [化55]



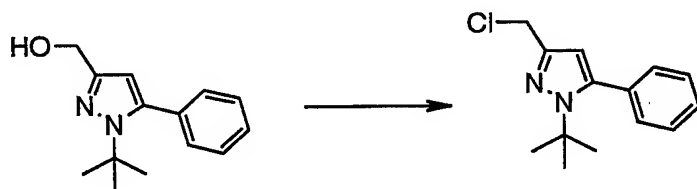
[0262] 1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (148 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に、メタノール (54 μ l) と水素化ホウ素リチウム (29 mg) を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液に水 (15 ml) を加え、しばらく攪拌した後、クロロホルム (15 ml \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して標記化合物 (130 mg) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.16 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.70 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.12 (1H, s), 7.31–7.41 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 231 (M+H).

[0263] (3) 1-tert-ブチル-3-クロロメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール

[0264] [化56]



[0265] (1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール (124 mg) のジクロロメタン溶液 (3 ml) に、塩化チオニル (79 μ l) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水 (20 ml) を加え、クロロホルム (15 ml \times 2

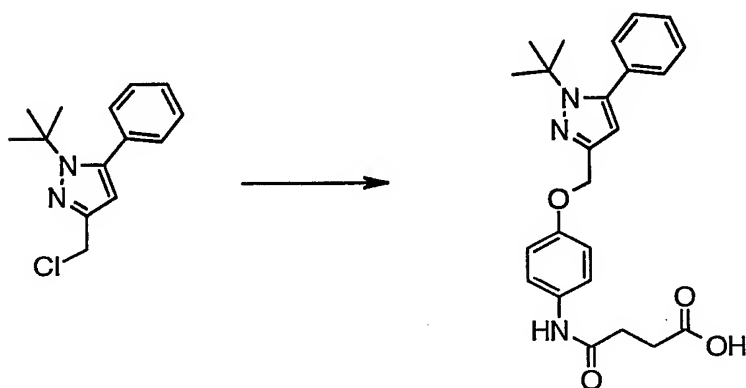
）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し標記化合物（208mg）を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 4.64 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.32–7.43 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 249 (M+H).

[0266] (4) 4-オキソ-4-{[4-(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0267] [化57]



[0268] 1-tert-ブチル-3-クロロメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール（50mg）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（3ml）に、4-オキソ-4-（4-ヒドロキシフェニルアミノ）酪酸メチルエステル（45mg）と炭酸カリウム（42mg）を加え、80℃で16時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール（3ml）に溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液（402 μ l）を加え、室温で29時間、さらに1規定水酸化ナトリウム水溶液（402 μ l）を加えて、50℃で4時間撹拌した。反応液に1規定塩酸（10ml）と飽和食塩水（10ml）を加えて酸性とした後、クロロホルム（10mL \times 3）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール（20:1）で溶出し標記化合物（59mg）を固体として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.39 (9H, s), 2.48–2.54 (

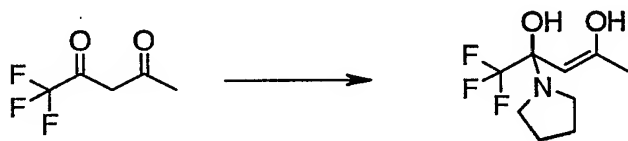
4 H, m), 4.95 (2 H, s), 6.24 (1 H, s), 6.98 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.36–7.52 (7 H, m), 9.83 (1 H, s).

MS (ESI) m/z: 422 (M+H).

[0269] [実施例 22] 4-オキソ-4-{[4-(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0270] (1) 5, 5, 5-トリフルオロ-4-(1-ピロリジニル)-2-ペンテン-2, 4-ジオール

[0271] [化58]



[0272] 1, 1, 1-トリフルオロペンタン-2, 4-ジオン (3.85 g) のヘキサン溶液 (40 ml) に、氷冷下、ピロリジン (2.09 ml) を滴下し、同温度で30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、ヘキサンにて洗浄することにより、標記化合物 (4.66 g) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.89–1.95 (4 H, m), 1.99 (3 H, s), 3.20–3.25 (4 H, m), 5.47 (1 H, s).

[0273] (2) 3-メチル-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

[0274] [化59]



[0275] フェニルヒドラジン (20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) に、5, 5, 5-トリフルオロ-4-(1-ピロリジニル)-2-ペンテン-2, 4-ジオール (4.50 g) を加え、室温で19時間攪拌した。

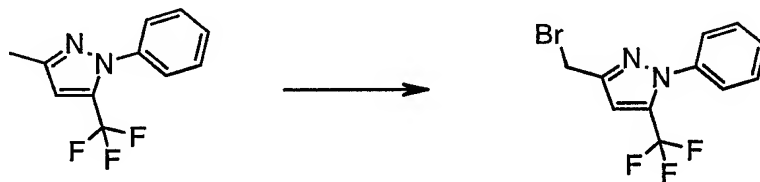
反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル（１００：０→７０：３０）で溶出した。得られた化合物をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、濃塩酸（１００μｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を飽和重曹水（５０ｍｌ）で洗い、水層をクロロホルム（２０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン／酢酸エチル（１００：０→８５：１５）で溶出し標記化合物（２．０２ｇ）を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.44–7.48 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 227 (M+H).

[0276] (3) 3-ブロモメチルー１-フェニルー５-トリフルオロメチルー１H-ピラゾール

[0277] [化60]



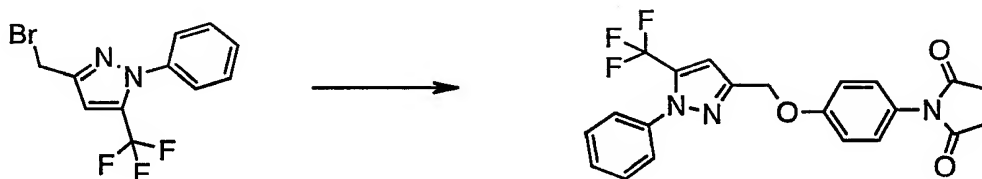
[0278] 3-メチルー１-フェニルー５-トリフルオロメチルー１H-ピラゾール（６７９ｍｇ）の四塩化炭素溶液（２５ｍｌ）に、N-ブロモコハク酸イミド（６４１ｍｇ）と過酸化ベンゾイル（１９ｍｇ）を加え、２１時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、不溶物を濾去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル（３０：１）で溶出し標記化合物（３１５ｍｇ）を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 4.52 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.47–7.50 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 305 (M+H).

[0279] (4) 1- {4- [(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} ピロリジン-2, 5-ジオン

[0280] [化61]



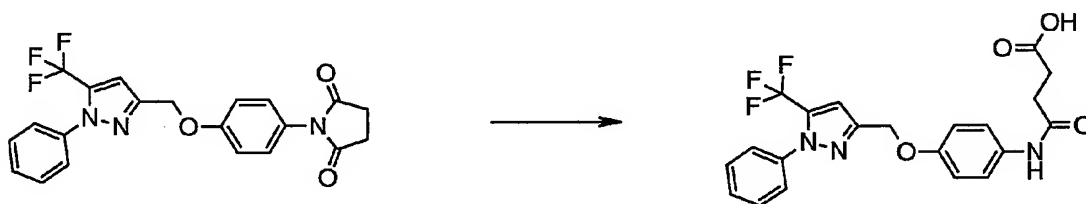
[0281] 3-ブロモメチル-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (122 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、4-オキソ-4- (4-ヒドロキシフェニルアミノ) 酪酸メチルエステル (89 mg) と炭酸カリウム (0.60 mmol) を加え、60°Cで14時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、飽和重曹水 (15 ml) と酢酸エチル (30 ml) を加えた後、有機層を分取した。得られた有機層を飽和食塩水 (20 ml × 3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (90:10 → 30:70) で溶出して標記化合物 (140 mg) を非晶質固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 2.88-2.90 (4H, m), 5.18 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48-7.51 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 416 (M+H).

[0282] (5) 4-オキソ-4- { [4- (1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0283] [化62]



[0284] 1- {4- [(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} ピロリジン-2, 5-ジオン (133 mg) のメタノール溶液 (5 ml) に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (480 μ l) を加え、50°Cで30分間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、1規定塩酸 (10 ml) を加えて酸性とした後、クロロホルム (20 ml) で抽出した。さらに、水層に飽和食塩水 (20 ml) を加えてテトラヒドロフラン (20 ml \times 2) で抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物 (95 mg) を固体として得た。

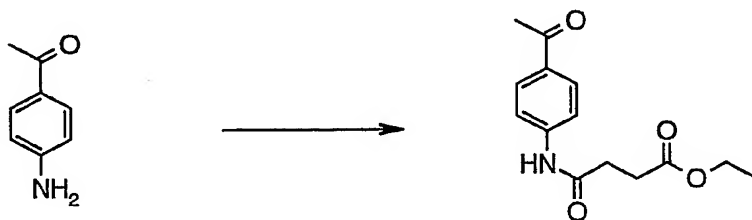
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.47-2.52 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.50-7.56 (7H, m), 9.84 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 434 (M+H).

[0285] [実施例23] 4-オキソ-4- (4- {1- [(E)-4-ビフェニルメトキシイミノ] エチル} フェニルアミノ) 酪酸

[0286] (1) 4-オキソ-4- (4-アセチルフェニルアミノ) 酪酸エチルエステル

[0287] [化63]



[0288] p-アミノアセトフェノン (2.70 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (8.4 ml) を加えた。0°Cにて4-クロロ-4-オキソ酪酸エチルエステル (4.3 ml) を滴下し5分間撹拌した。反応液に氷を加え15分撹拌した後、反応液をエーテル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) に分配し、エーテル (150 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄、無水硫酸ナトリウ

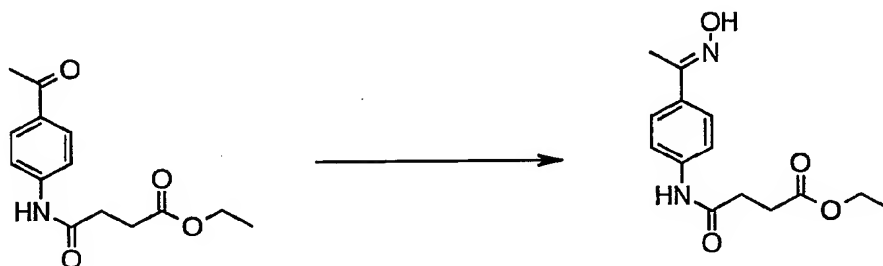
ムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (3.50 g) を針状晶として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.77 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.61 (2H, m), 7.93 (2H, m), 7.96 (1H, br).

MS (ESI) m/z: 264 (M+H).

[0289] (2) 4-オキソ-4-[4-(1-ヒドロキシイミノエチル)フェニルアミノ]酪酸エチルエステル

[0290] [化64]



[0291] 4-オキソ-4-(4-アセチルフェニルアミノ)酪酸エチルエステル (1.05 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (387 mg) および酢酸ナトリウム (492 mg) をエタノール (10 ml) と水 (5 ml) の混合液に溶解し4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (20 ml) と0.5規定塩酸 (20 ml) を加えて有機層を分取した。さらに、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出し、有機層を合わせた後、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (857 mg) (E/Z異性体4:1の混合物) を針状晶として得た。

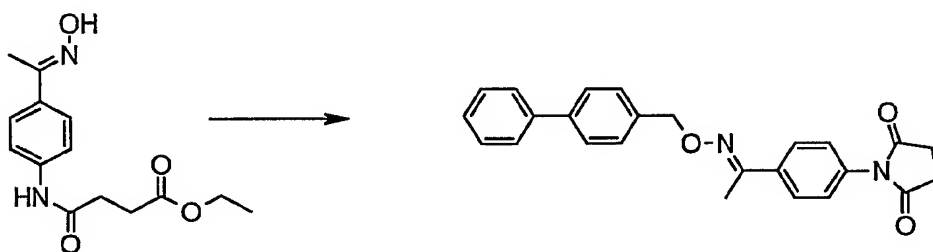
<E-isomer>

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.25

(3 H, s), 2.67–2.77 (4 H, m), 3.34 (1 H, br), 4.16 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.55–7.59 (4 H, m)

[0292] (3) 1-(4-{1-[(E)-4-ビフェニルメトキシイミノ]エチル
}フェニル)ピロリジン-2,5-ジオン

[0293] [1E65]



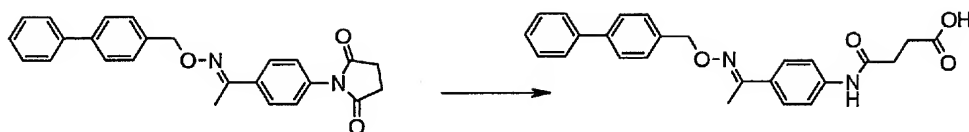
[0294] 4-オキソ-4-[4-(1-ヒドロキシミノエチル)フェニルアミノ]酪酸エチルエステル(139mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解し、0℃で4-クロロメチルビフェニル(111mg)と炭酸セシウム(163mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(10ml)と水(10ml)の混合液に注ぎ、酢酸エチル(30ml)を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(3:2)~ジクロロメタン/酢酸エチル(4:1)で溶出し標記化合物(117mg)を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (3H, s), 2.90 (4H, s), 5.28 (2H, s), 7.30–7.36 (3H, m), 7.42–7.50 (4H, m), 7.59–7.61 (4H, m), 7.78 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 399 (M+H).

[0295] (4) 4-オキソ-4-(4-{1-[(E) -4-ビフェニルメトキシイミノ] エチル} フェニルアミノ) 酪酸

[0296] [化66]



[0297] 1- (4- {1- [(E) - 4-ビフェニルメトキシイミノ] エチル} フェニル) ピロリジン-2, 5-ジオン (117mg) をテトラヒドロフラン (8ml) と水 (4ml) の混合液に懸濁させ、水酸化リチウム-水和物 (49mg) を加え15分間撹拌した。1規定塩酸 (5ml) を加えて反応液を酸性とし、酢酸エチル (30ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (5ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (70mg) を針状晶として得た。

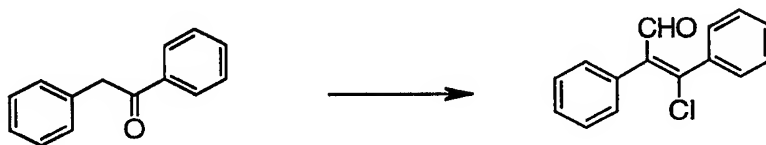
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.21 (3H, s), 2.49-2.57 (4H, m), 5.22 (2H, s), 7.36 (1H, m), 7.44-7.50 (4H, m), 7.61 (4H, s), 7.66-7.68 (4H, m), 10.1 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 417 (M+H).

[0298] [実施例24] (R)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0299] (1) (E, Z)-3-クロロ-2, 3-ジフェニルプロペナール

[0300] [化67]



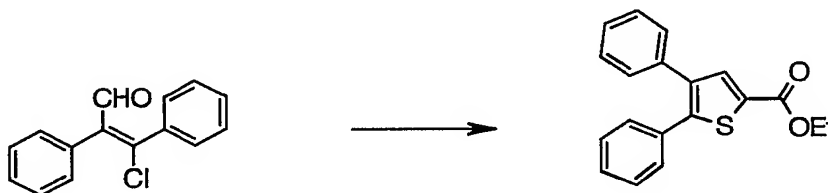
[0301] N, N-ジメチルホルムアミド (14ml) に、氷冷下、オキシ塩化リン (7.4ml) を滴下後、室温で30分間撹拌した。1, 2-ジフェニルエタノン (5.21g) を加えて65℃で20時間撹拌した。反応液を氷水 (

250ml) に注ぎ、飽和酢酸ナトリウム水溶液 (150ml) を加えて攪拌した。ジクロロメタン (3×150ml) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル (10:1) で溶出し標記化合物 (5.79g) を固体として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 6.97–7.00 (1H, m), 7.18–7.34 (3H, m), 7.36–7.64 (4H, m), 8.09–8.13 (2H, m), 9.67, 10.60 (各0.5H, s)

[0302] (2) 4, 5-ジフェニルチオフェン-2-カルボン酸エチルエステル

[0303] [化68]



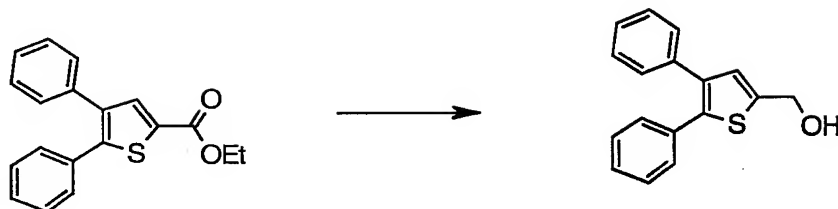
[0304] 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (55%オイルサスペンション) (1.17g) をテトラヒドロフラン (50ml) に懸濁し、メルカプト酢酸エチルエステル (3.24g) を滴下した。得られた反応液に、(E, Z)-3-クロロ-2, 3-ジフェニルプロペナル (5.69g) のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) を滴下し、室温で3日間攪拌した。水素化ナトリウム (55%オイルサスペンション) (0.234g) を追加し、さらに室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200ml) を加え、得られた溶液を水 (3×150ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し標記化合物 (6.78g) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.24–7.40 (10H, m), 7.90 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 309 (M+H).

[0305] (3) (4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メタノール

[0306] [化69]

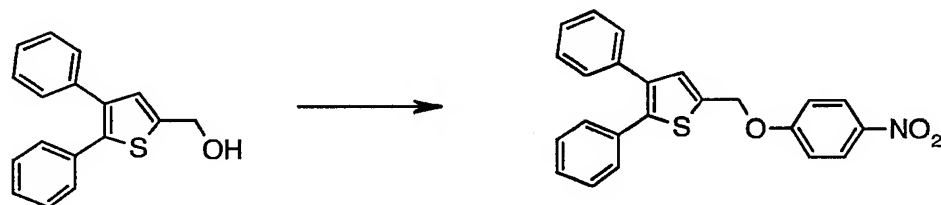


[0307] 4, 5-ジフェニルチオフェン-2-カルボン酸エチルエステル (4.33 g) をテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解し、水素化ホウ素リチウム (765 mg) を加えて16時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水 (50 ml) を加え、1規定塩酸を発泡しなくなるまで加えた。酢酸エチル (300 ml) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (100:0→1:1) で溶出し標記化合物 (3.30 g) をワックス状物質として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 4.85 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.22-7.30 (10H, m).

[0308] (4) 5-(4-ニトロフェノキシメチル)-2, 3-ジフェニルチオフェン

[0309] [化70]



[0310] (4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メタノール (266 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、塩化チオニル (109 μ l) を加えて18時間加熱還流した。塩化チオニル (1.0 ml) を追加し、さらに6時間加熱還流して濃縮乾固した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、p-ニトロフェノール (139 mg)、炭酸カリウム (15

9 mg) を加えて 70°C で 12 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル (100 ml) を加えて、得られた溶液を水 (3 × 50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾固して標記化合物 (367.4 mg) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.33 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.24–7.31 (10H, m), 8.24 (2H, d, J = 9.3 Hz).

[0311] (5) 4-[(4,5-ジフェニル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン

[0312] [化71]



[0313] 5-(4-ニトロフェノキシメチル)-2,3-ジフェニルチオフェン (369 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、メタノール (1.0 ml)、水素化ホウ素リチウム (125 mg) を加えて一晩加熱還流した。さらに、反応液に水素化ホウ素リチウム (208 mg) を加えて 4 時間加熱還流した。続いて、水素化ホウ素リチウム (415 mg) を加えた後、メタノール (2 ml) とテトラヒドロフラン (8 ml) の混合液を滴下してさらに 14 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水 (50 ml) を加えた後、1 規定塩酸を発泡が止むまで加えた。1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン (3 × 100 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (75 : 25 → 60 : 40) で溶出し標記化合物 (217 mg) を油状物として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 5.15 (2H, d, J = 0.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 0.7 Hz), 7.21–7.30 (10H

, m) .

[0314] (6) (R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 , 5 - ジフェニル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0315] [化72]

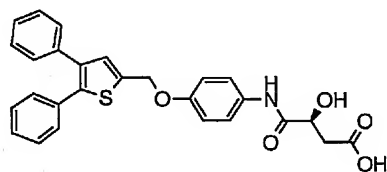


[0316] (R) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロアセテート (21. 8 mg) に 4 - [(4 , 5 - ジフェニル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミン (35. 7 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1. 0 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、逆相分取 HPLC で精製し標記化合物 (20. 6 mg) をアモルファスとして得た。

NMR (DMSO - d₆) δ : 2. 46 (1 H, d d, J = 15. 7, 8. 6 Hz) , 2. 71 (1 H, d d, J = 15. 7, 4. 2 Hz) , 4. 37 (1 H, d d, J = 8. 6, 4. 2 Hz) , 5. 29 (2 H, s) , 7. 01 (2 H, d, J = 9. 1 Hz) , 7. 22 - 7. 34 (11 H, m) , 7. 64 (2 H, d, J = 9. 1 Hz) , 9. 66 (1 H, s) .

[0317] [実施例 25] (S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - { 4 - [(4 , 5 - ジフェニル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ } 酪酸

[0318] [化73]



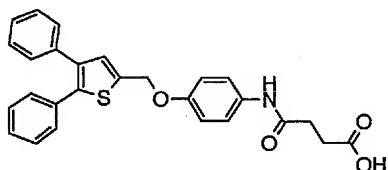
[0319] (S) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロアセテート (21. 8 mg) に 4 - [(4 , 5 - ジフェニル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミン (35. 7 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1. 0 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、逆相分取 HPLC

LCで精製し標記化合物（20.2mg）をアモルファスとして得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.46 (1H, dd, $J=15.9, 8.6$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=15.9, 4.2$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J=8.6, 4.2$ Hz), 5.29 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.23–7.34 (11H, m), 7.63 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 9.66 (1H, s).

[0320] [実施例26] 4-オキソ-4-{4-[(4,5-ジフェニル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

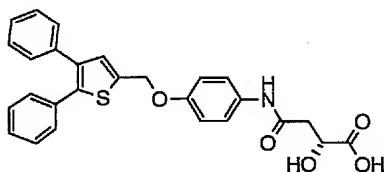
[0321] [化74]



[0322] 無水コハク酸（10.0mg）に4-[(4,5-ジフェニル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミン（35.7mg）のテトラヒドロフラン溶液（1.0ml）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮後、逆相分取HPLCで精製し標記化合物（30.9mg）をアモルファスとして得た。
NMR (CDCl₃) δ : 2.69 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.24–7.29 (10H, m), 7.37 (1H, br s), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

[0323] [実施例27] (R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4-{4-[(4,5-ジフェニル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ}酪酸

[0324] [化75]

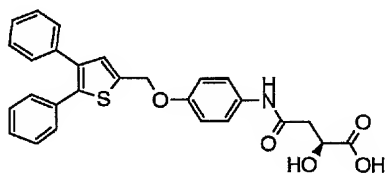


[0325] (R) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロアセテート (218 mg) のメタノール溶液 (0.5 ml) を室温で16時間振とう後、濃縮した。残渣に4 - [(4, 5 - ジフェニル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミン (35.7 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 ml)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (19.2 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (6.8 mg) およびトリエチルアミン (14 μ l) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を加えて室温で24時間攪拌した。反応液にN, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) を加えて3日間攪拌した。続いて、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 μ l) を加えて2日間攪拌した。1規定塩酸 (250 μ l) を加えて1時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物 (6.6 mg) をアモルファスとして得た。

NMR (DMSO - d_6) δ : 2.65 (1H, dd, $J=15.0, 4.4$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J=8.6, 4.4$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.20 - 7.37 (1.1H, m), 7.53 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 9.86 (1H, s) .

[0326] [実施例28] (S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - {4 - [(4, 5 - ジフェニル - 2 - チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸

[0327] [化76]



[0328] (S) - 2, 5 - ジオキソテトラヒドロフラン - 3 - イル トリフルオロアセテート (218 mg) のメタノール溶液 (0.5 ml) を室温で16時間振とう後、濃縮した。残渣に4 - [(4, 5 - ジフェニル - 2 - チエニル

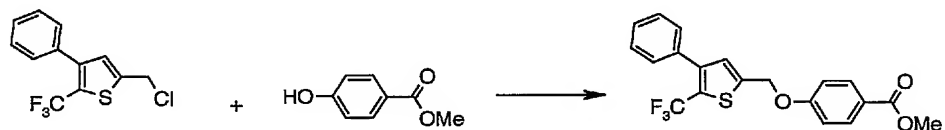
メトキシ] フェニルアミン (35.7 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (19.2 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (6.8 mg) およびトリエチルアミン (14 μ l) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を加えて室温で24時間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) を加えて3日間攪拌した。続いて、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 μ l) を加えて2日間攪拌した。1規定塩酸 (250 μ l) を加えて1時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物 (6.6 mg) をアモルファスとして得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.65 (1H, dd, $J=14.6, 4.4$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J=7.8, 4.4$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.20-7.34 (1.1H, m), 7.53 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 9.86 (1H, s).

[0329] [実施例29] 3-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル)メトキシ]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸

[0330] (1) 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル)メトキシ]安息香酸メチルエステル

[0331] [化77]



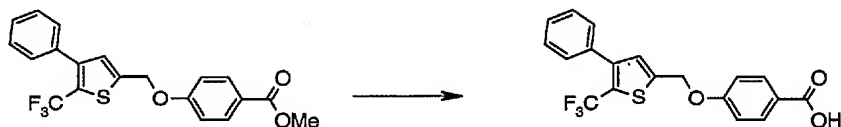
[0332] 実施例16と同様にして(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メタノール (293 mg) から合成した5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェンと4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル (172 mg)、炭酸カリウム (172 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) を混合し、70°Cで16時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル (50 ml) を加えて水 (3×30 ml) で洗

浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル（80：20→60：40）で溶出し標記化合物（5.79 g）を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.90 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=0.5 Hz), 7.43–7.40 (10H, m), 8.03 (2H, d, J=8.6 Hz).

[0333] (2) 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)メトキシ]安息香酸

[0334] [化78]



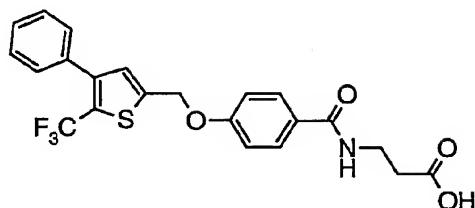
[0335] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)メトキシ]安息香酸メチルエステル（402.5 mg）をメタノール（30 ml）に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液（2.06 ml）を加えて4時間加熱還流した。1規定水酸化ナトリウム水溶液（3.0 ml）を追加し、さらに18時間加熱還流した。メタノールを留去し、水（50 ml）を加えて1規定塩酸でpH 2とし、酢酸エチル（100 ml）で抽出した。有機層を飽和食塩水（3×30 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物（381 mg）を粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 5.31 (2H, s), 7.05 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.29–7.39 (10H, m), 8.09 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0336] (3) 3-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)メトキシ]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸

[0337]

[1779]



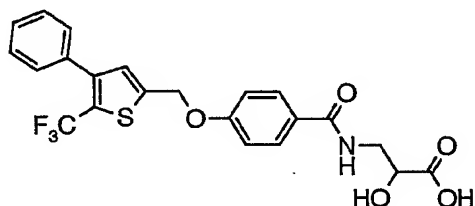
[0338] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)メトキシ]安息香酸(37.8 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19.2 mg)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(11.5 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)を混合し、室温で24時間攪拌した。 β -アラニン(17.8 mg)とジイソプロピルエチルアミン(35 μ l)を加えて24時間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(70 μ l)を追加してさらに24時間攪拌した。反応液を80°Cで3日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物(6.8 mg)をアモルファスとして得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.74 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.74 (2H, q, J=5.9 Hz), 5.27 (2H, s), 6.69 (1H, br s), 7.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, s), 7.40–7.43 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=8.8 Hz).

MS (ESI) m/z : 450 (M+H).

[0339] [実施例30] 2-ヒドロキシ-3-{4-[(4-フェニル-5-トリフル
オロメチルチオフェン-2-イル) メトキシ] ベンゾイルアミノ}プロピオン
酸

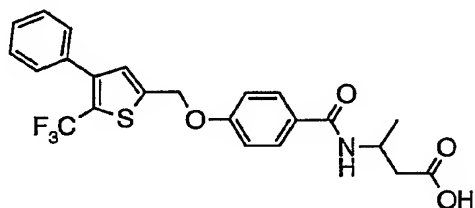
[0340] [1E80]



- [0341] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)メトキシ]安息香酸(37.8mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19.2mg)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(11.5mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)を混合し、室温で24時間攪拌した。d,l-イソセリン(21.0mg)とジイソプロピルエチルアミン(35 μ l)を加えて24時間攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン(70 μ l)を追加してさらに24時間攪拌した。反応液を80°Cで3日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物(15.3mg)をアモルファスとして得た。
- NMR(DMSO-d₆) δ : 3.41-3.34(1H, m), 3.55(1H, dt, J=13.0, 4.9Hz), 4.15(1H, dd, J=7.4, 4.9Hz), 5.47(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.51(6H, m), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 8.38(1H, t, J=5.6Hz).
- MS(ESI) m/z: 466 (M+H).

- [0342] [実施例31] 3-メチル-3-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル)メトキシ]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸

- [0343] [化81]



- [0344] 4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-イル)メトキシ]安息香酸(37.8mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19.2mg)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(11.5mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)を混合し、室温で24時間攪拌した。d,l- β -アミノ酪酸(20.6mg)とジイソプロピルエチルアミン(35 μ l)を加えて24時間攪拌

後、ジイソプロピルエチルアミン ($70 \mu\text{l}$) を追加してさらに24時間攪拌した。反応液を 80°C に加熱し、3日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を逆相分取HPLCで精製し標記化合物 (26.3 mg) をアモルファスとして得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J=6.9 \text{ Hz}$), 2.70 (2H, ddd, $J=23.6, 16.0, 5.1 \text{ Hz}$), 4.52–4.61 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.3 \text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.8 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.39–7.44 (5H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.8 \text{ Hz}$) .

MS (ESI) m/z : 464 ($M+H$) .

[0345] [試験方法]

1. 被験物質の *in vitro* 評価:

[0346] (1) HA-Gqi5 DNAのクローニング

HA-Gqi5発現CHO細胞 (Molecular Devices社より購入) より、DNeasy Tissue Kit (QIAGEN) を用いて genomic DNAを抽出した。抽出液を鋳型として、KOD plus DNA polymerase (TOYOBO) を用いてPCRを行った。目的とするPCR産物を精製およびblunting kination処理 (BKL Kit: タカラバイオ) し、pUC118/HincII-BAP (タカラバイオ) とligationを行った。Ligation mixを大腸菌DH5 α (TOYOBO) に導入し、PCR法によって陽性クローンを選択した後、HA-Gqi5 DNAを組込んだプラスミドを得た。

[0347] (2) HA-Gqi5発現プラスミドの構築

pUC118に組込まれたHA-Gqi5遺伝子を制限酵素で切り出し精製した後に、発現プラスミドpCDNA3.1Hygro (+) (Invitrogen) とligationを行った。次に、大腸菌DH5 α に導入

して陽性クローンを選択した後に、HA-Gq i 5 発現プラスミドを得た。

[0348] (3) HA-Gq i 5 発現CHO細胞の作成

CHO-K1細胞にFugene6 (ロッシュ・ダイアグノスティックス株式会社) 試薬を用いて(2)で得たHA-Gq i 5 発現プラスミドを導入して、hygromycinを用いて細胞の選抜を行った。細胞は2回のクローニングを行い、抗HA抗体を用いたウエスタンブロッティング法によってHA-Gq i 5 発現CHO細胞を選択した。

[0349] (4) ヒトS1P1 (EDG-1) のクローニング

ヒトS1P1 (EDG-1) のcDNAクローン(open biosystems, cDNA collection #4071217)を鋳型にして、ヒトS1P1 (EDG-1) DNAをPCRで得た。このPCR産物をpUC118に組込んだ後、site-directed mutagenesis kit (STRATAGENE)により目的配列(The Journal of Biological Chemistry Vol. 265, No. 16, 9308-9313, 1990)のDNAを組込んだプラスミドを得た。

[0350] (5) ヒトS1P1 (EDG-1) 発現プラスミドの構築

pUC118に組込まれたヒトS1P1 (EDG-1) 遺伝子(The Journal of Biological Chemistry Vol. 265, No. 16, 9308-9313, 1990)を制限酵素で切り出し精製した後に、発現プラスミドpcDNA3.1/mycHisA (Invitrogen)とligationを行った。次に、大腸菌DH5 α に導入して陽性クローンを選択した後に、ヒトS1P1 (EDG-1) 発現プラスミドを得た。

[0351] (6) ヒトS1P1 (EDG-1) 発現CHO細胞の作成

(3)で得たHA-Gq i 5 発現CHO細胞にFugene6 (ロッシュ・ダイアグノスティックス株式会社) 試薬を用いてS1P1 (EDG-1) 発現プラスミドを導入して、G418を用いて細胞の選抜を行った。細胞は

2回のクローニングを行い、S 1 P 刺激によって細胞内カルシウムが上昇する細胞を選択した。

[0352] (7) 細胞内カルシウムフラックスアッセイ

(6) で得た、ヒト S 1 P 1 (EDG-1) を導入した G q i 5 蛋白発現 CHO 細胞を黒色底面透明 96 穴プレートに 2.5×10^4 cell/well で播種して一晩培養し、血清不含培地で 1 回洗浄した後に、2.5 mM probenid、0.25% 脂肪酸不含 BSA を含むアッセイ用緩衝液 (カルシウムアッセイキット、Molecular Devices) 100 μ L を加えて 37°C および 5% CO₂ で 1 時間反応させた。最終試験濃度の 5 倍の濃度を生じるように、試験化合物を希釈した液 25 μ L を添加して細胞内カルシウム濃度変化を FLEXstation II (Molecular Devices) で測定して、細胞内カルシウム濃度の最小値と最大ピーク値の差として求めた。測定値より作成したシグモイド曲線から、S 1 P 1 (EDG-1) 受容体に対するアゴニスト活性として、EC50 値を算出した。

[0353] 2. 被験物質の in vivo 評価 (化合物投与後のマウス末梢血中リンパ球数減少試験) :

S 1 P 受容体アゴニスト投与後のマウスにおいて、末梢血中のリンパ球が減少することが報告されている (SCIENCE, 296, 346-349 (2002))。本評価法を用いて、被検化合物の評価を実施した。被検物質 6 mg を、MC (メチルセルロース) 溶液 2 mL に懸濁あるいは溶解 (濃度 3 mg/mL) した後に、マウス体重 20 g あたり 0.2 mL (投与量として 30 mg/kg) を経口投与した。

経口投与 4 時間後に、エーテル麻酔下で抗凝固剤として EDTA を用いて後大静脈より採血 (0.5 mL) した。末梢血中のリンパ球数は総合血液学検査装置 ADVIA 120 (バイエルメディカル) で決定した。被検薬の薬理作用はコントロール (溶媒投与) 群に対する被検薬投与群の平均末梢血リンパ球数の比 T/C (%) で効果を判定した。

T/C (%) の計算式 :

$$T/C (\%) = (\text{被検薬投与群の平均末梢血リンパ球数}) / (\text{溶媒投与群の平均末梢血リンパ球数}) \times 100$$

[0354] [試験結果]

前記試験方法に従って、実施例化合物について試験した結果を表 1 に示す。

[0355] [表1]

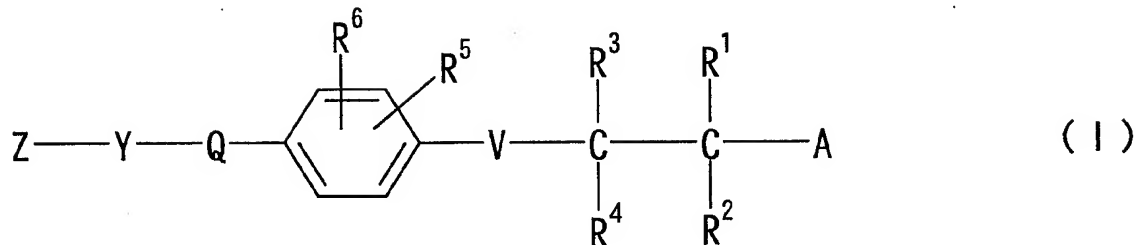
化合物	S 1 P 1 E C 5 0 (nM)	T / C (%)
実施例 6 の化合物	5 . 3	1 9 . 8
実施例 8 の化合物	6 . 6	1 5 . 9
実施例 1 7 の化合物	4 6 . 0	1 3 . 5

[0356] 本発明化合物は、S 1 P 1 受容体に対するアゴニスト活性を有し、かつ、経口投与で末梢血中リンパ球数を減少させ、有効性を示した。

請求の範囲

[1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

Vは—NH—CO—または—CO—NH—（ここで、各基の左側の結合手が一般式 (I) 中のフェニレン基と結合していることを表す）を表し、

Aは—COOR⁷（ここで、R⁷は水素原子、または置換基を有していてもよいC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す）、またはテトラゾール—5—イル基を表し、

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表し、

R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、または置換基を有していてもよいC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシ基を表し、

Qは—CH₂O—、—CH₂—CH₂—、—CH=CH—、—CH₂—O—N=CR⁸—、—CONR⁹—、—NR¹⁰CO—、—CH₂NR¹¹CO—または—CH₂CH₂NR¹²CO—（ここで、各基の左側の結合手が一般式 (I) 中のYと結合していることを表し、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、それぞれ独立して水素原子、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を表す）を表し、

Yは、ベンゼン、および5～6員環の芳香族複素環からなる群より選ばれる1つから形成される2価の基（これらの基は置換基を1つ有していてもよい

)を表し、

Zは置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい5～6員環の芳香族複素環基を表す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [2] Zが置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [3] Yが、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリダジンおよびピリミジンからなる群より選ばれる1つから形成される2価の基（これらの基は置換基を1つ有していてもよい）である請求項1または2に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [4] Yが、チオフェン、チアゾールおよびピラゾールからなる群より選ばれる1つから形成される2価の基（これらの基は置換基を1つ有していてもよい）である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [5] Yがチオフェンから形成される2価の基（この基は置換基を1つ有していてもよい）である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [6] Yが、フェニル基、C1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、およびハロゲン原子で置換されたC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基からなる群より選ばれる1つの基で置換された基である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [7] Yが、1つのフェニル基で置換された基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [8] Yが、ハロゲン原子で置換された、1つのC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基で置換された基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [9] Vが-NH-CO-である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、

その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [10] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のいずれか1つまたは2つがそれぞれ独立して水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素原子である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [11] R^1 が水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基であり、 R^2 、 R^3 および R^4 が水素原子である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [12] R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 R^4 が水酸基、アミノ基、またはC1～C5の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [13] R^1 および R^4 が水酸基であり、 R^2 および R^3 が水素原子である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [14] R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がいずれも水素原子である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [15] R^5 および R^6 がともに水素原子である請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [16] Qが $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^8-$ である請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [17] Qが $-\text{CH}_2\text{O}-$ である請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [18] Qが $-\text{CH}=\text{CH}-$ である請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [19] $-\text{CH}=\text{CH}-$ がトランス配置である請求項18に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [20] Aが $-\text{COOR}^7$ である請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [21] Aが-COOR⁷であり、R⁷が水素原子である、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [22] (S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(R)-3-メチル-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(R)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(S)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、3,3-ジメチル-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(S)-3-メチル-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(2S,3R)-2,3-ジメチル-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(R)-3-アミノ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(S)-3-アミノ-4-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]フェニルアミノ]酪酸、(S)-2-アミノ-4-オキソ-

4- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-2-アミノ-4-オキソ-4- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) エチル] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(E)-2- (4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) エテニル] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- {4- [(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- {4- [(5-フェニル-4-トリフルオロメチル-2-チアゾリル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- { [4- (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- { [4- (1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- { [4- (1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- (4- {1- [(E)-4-ビフェニルメトキシイミノ] エチル} フェニルアミノ) 酪酸、(R)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(R)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、(S)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4- {4- [(4, 5-ジフェニル-2-チエニル) メトキシ] フェニルアミノ} 酪酸、3- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル) メトキシ] ベンゾイルアミノ} プロピオン酸、2-ヒドロキシ-3- {4- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフ

エン-2-イル)メトキシ]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸、および、3-メチル-3-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル)メトキシ]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸から選ばれるいずれか1つの化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [23] 請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。
- [24] 請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS1P受容体アゴニスト。
- [25] 請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS1P1受容体アゴニスト。
- [26] 請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する免疫抑制剤。
- [27] 請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および／またはアレルギー性疾患の治療剤および／または予防剤。
- [28] 請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選ばれる1種または2種以上を組み合わせる医薬。
- [29] 医薬製造のための請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- [30] S1P受容体アゴニスト製造のための請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- [31] S1P1受容体アゴニスト製造のための請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- [32] 免疫抑制剤製造のための請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- [33] 移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および／またはアレルギー性疾

患の治療剤および／または予防剤製造のための請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

- [34] 請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選ばれる 1 種または 2 種以上を組み合わせるなる医薬製造のための、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- [35] 請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする S 1 P 受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。
- [36] S 1 P 受容体が S 1 P 1 受容体である請求項 35 記載の治療および／または予防方法。
- [37] 請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする免疫抑制方法。
- [38] 請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、および／またはアレルギー性疾患の治療および／または予防方法。
- [39] 請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質およびステロイド薬から選ばれる 1 種または 2 種以上と組み合わせる有効量投与することを特徴とする S 1 P 受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/118542 A1 (ELI LILLY AND CO.) , 15 December, 2005 (15.12.05) , Full text (Family: none)	1-3, 6-8 , 14-17, 20, 21 , 23, 29
P, X	US 2006/223866 A1 (Praecis Pharmaceuticals, Inc.) , 05 October, 2006 (05.10.06) , Full text & WO 2006/20951 A1 & US 2006/135786 A1	1-3, 9, 10, 12 , 15-17, 20, 21 , 23-34
P, X	WO 2006/102067 A1 (MERCK & CO., INC.) , 28 September, 2006 (28.09.06) , Full text (Family: none)	1-3, 6-8 , 14-17, 20, 21 , 23, 29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 March, 2007 (07.03.07)

Date of mailing of the international search report
20 March, 2007 (20.03.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000073

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35-39

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 35 to 39 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000073

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07C251/48(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/415(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P5/00(2006.01)i, A61P5/40(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i,
A61P7/06(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/04(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i,
C07D277/20(2006.01)i, C07D277/24(2006.01)i, C07D277/30(2006.01)i,
C07D333/16(2006.01)i, C07D333/20(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07C251/48, A61K31/192, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/426,
A61K45/00, A61P1/04, A61P3/00, A61P3/10, A61P5/00, A61P5/40,
A61P7/00, A61P7/06, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/06,
A61P19/04, A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00, A61P27/14, A61P29/00,
A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D231/12, C07D277/20, C07D277/24,
C07D277/30, C07D333/16, C07D333/20

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2005/118542 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2005. 12. 15 全文 (ファミリーなし)	1-3, 6-8, 14-17, 20, 21, 23, 29
P, X	US 2006/223866 A1 (Praecis Pharmaceuticals, Inc.) 2006. 10. 05 全文 & WO 2006/20951 A1 & US 2006/135786 A1	1-3, 9, 10, 12, 15-17, 20, 21, 23-34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 03. 2007

国際調査報告の発送日

20. 03. 2007

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中野 孝一

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3445

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 2006/102067 A1 (MERCK & CO., INC.) 2006.09.28 全文 (ファミリーなし)	1-3, 6-8, 14-17, 20, 21, 23, 29

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 5 - 3 9 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 3 5 - 3 9 は、人の身体の治療方法であり、国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

発明の属する分野の分類

C07C251/48(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/415(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P3/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P5/40(2006.01)i,
A61P7/00(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/04(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,
A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i,
C07D277/20(2006.01)i, C07D277/24(2006.01)i, C07D277/30(2006.01)i,
C07D333/16(2006.01)i, C07D333/20(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07C251/48, A61K31/192, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/426, A61K45/00, A61P1/04, A61P3/00, A61P3/10, A61P5/00, A61P5/40, A61P7/00, A61P7/06, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/06, A61P19/04, A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00, A61P27/14, A61P29/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D231/12, C07D277/20, C07D277/24, C07D277/30, C07D333/16, C07D333/20